

Université de Montréal

La mortalité précoce auprès des utilisateurs de clozapine

Par

Isabelle Michaud

Faculté de médecine

Programme de maîtrise en sciences biomédicales

Mémoire présenté en vue de l'obtention du grade de
Maîtrise en sciences biomédicales, option Sciences psychiatriques

Août 2019

© Isabelle Michaud, 2019

Université de Montréal

Programme de maîtrise en sciences biomédicales, Faculté de médecine

Ce mémoire intitulé

La mortalité précoce auprès des utilisateurs de clozapine

Présenté par

Isabelle Michaud

A été évalué par un jury composé des personnes suivantes

Geneviève Létourneau

Président-rapporteur

Stéphane Potvin

Directeur de recherche

Pierre Landry

Codirecteur de recherche

Jean-Gabriel Daneault

Membre du jury

RÉSUMÉ ET MOTS-CLÉS

Objectif : La mortalité précoce chez la population psychiatrique, notamment atteinte de schizophrénie, est un phénomène fort étayé dans la littérature médicale et l'exposition aux antipsychotiques a été postulée pour expliquer, en partie, celle-ci. À notre connaissance, aucune étude ne s'est intéressée à la mortalité précoce auprès des utilisateurs de clozapine. L'objectif de cette étude est l'exploration des causes spécifiques de la mortalité précoce chez ceux-ci, dont la mortalité subite, inattendue et d'origine indéterminée, et de leurs caractéristiques au moment du décès.

Méthodologie : Le devis est de type non expérimental, rétrospectif et descriptif par séries de cas. La population à l'étude est constituée de sujets âgés entre 18 et 64 ans utilisateurs de clozapine au moment du décès. Des variables sociodémographiques, psychiatriques, médicales, pharmacologiques et en lien avec la cause, l'origine et les circonstances du décès, incluant l'autopsie, ont été analysées.

Résultats : L'échantillon est composé de 100 sujets pour lesquels 67 ont fait l'objet d'une autopsie. L'âge moyen au moment du décès est de 47,4 ans (écart-type de 9,1 ans). La principale cause de mortalité est la mort subite, inattendue et d'origine indéterminée ($n = 63$; 63,0%). Si une origine naturelle est déterminée, elle est d'abord pulmonaire ($n = 11$; 37,9%), principalement en lien avec la pneumonie ($n = 8$; 72,7%). Une association significative entre la mort subite, inattendue et d'origine indéterminée, et le diagnostic de schizophrénie (valeur- $p = 0,022$), la dyslipidémie (valeur- $p = 0,003$) et la plage horaire de la survenue du décès (valeur- $p = 0,020$) est observée. La majorité, s'élevant à 53,5%, des individus décédés d'une mort subite, inattendue et d'origine indéterminée, dont la nature indéterminée est confirmée par l'autopsie, survient la nuit.

Conclusion : La mort subite, inattendue et d'origine indéterminée est la principale cause de mortalité auprès des utilisateurs de clozapine. Elle est associée au diagnostic de schizophrénie et à la plage horaire de la survenue du décès, dont la prépondérance s'avère nocturne, à l'instar de la mort subite chez les épileptiques, appelée *Sudden unexpected death in epilepsy* (SUDEP).

Déclaration d'intérêt : Aucun.

Mots-clés : mortalité, clozapine, schizophrénie, antipsychotiques, mort subite et inattendue, mortalité indéterminée, pneumonie, mortalité nocturne, convulsions, SUDEP.

ABSTRACT AND KEY WORDS

Objective: Early mortality is associated to psychiatric disorders, especially schizophrenia. Antipsychotics may explain, at least partly, this phenomenon. To our knowledge, there is no literature regarding early mortality among clozapine users. The purpose of this study is to explore the causes of early mortality among these individuals, including sudden, unexpected, and undetermined death, and their related characteristics.

Methodology: This study is a non-experimental, retrospective and descriptive case series. The population is aged from 18 to 64 years old and used clozapine at the time of their death. Sociodemographic, psychiatric, medical, pharmacological variables and others related to the cause, origin and circumstances of the death, including autopsy, were analyzed.

Results: The sample size is 100 participants. Of these, 67 were autopsied. The mean age at the time of death is 47,4 years (+/- 9,1 years). The leading cause of death is sudden, unexpected death of undetermined origin (n = 63, 63,0%). If a natural origin is determined, it is primarily related to a pulmonary disorder (n = 11; 37,9%), mainly pneumonia (n = 8, 72,7%). A significant association between sudden, unexpected, and undetermined death, and the diagnosis of schizophrenia (p-value = 0,022), dyslipidemia (p-value = 0,003), and time slot of occurrence of death (p-value = 0,020) is observed. Fifty-three percent of patients with sudden unexpected death of undetermined origin, meaning a medical cause could not be identified following an autopsy, died during their sleep or at night.

Conclusion: Sudden, unexpected and undetermined death is the leading cause of death among clozapine users. It is associated with schizophrenia and the time schedule of the occurrence of death, whose preponderance is nocturnal, as Sudden unexpected death in epilepsy (SUDEP) is.

Declaration of interest: None.

Key words: mortality, clozapine, schizophrenia, antipsychotics, sudden and unexpected death, unexplained or undetermined death, pneumonia, nocturnal death, seizures, SUDEP.

TABLE DES MATIÈRES

RÉSUMÉ ET MOTS-CLÉS.....	5
ABSTRACT AND KEY WORDS	7
TABLE DES MATIÈRES.....	9
LISTE DES TABLEAUX.....	13
LISTE DES FIGURES	15
LISTE DES SIGLES	17
DÉDICACE	19
REMERCIEMENTS.....	21
1. INTRODUCTION.....	23
1.1. MORTALITÉ PRÉCOCE ET SCHIZOPHRÉNIE	23
1.1.1. MORTALITÉ PRÉCOCE ET SCHIZOPHRÉNIE : CAUSES ACCIDENTELLES.....	24
1.1.2. MORTALITÉ PRÉCOCE ET SCHIZOPHRÉNIE : CAUSES NATURELLES.....	24
1.1.3. MORTALITÉ PRÉCOCE ET SCHIZOPHRÉNIE : POSTULATS DE CETTE MORTALITÉ EXCESSIVE.....	24
1.1.3.1. HYPOTHÈSE DU VIEILLISSEMENT ACCÉLÉRÉ ET PROPOSITIONS GÉNÉTIQUES.....	25
1.1.3.2. HABITUDES DE VIE, FACTEURS DE RISQUE VASCULAIRE ET COMPLICATIONS MÉTABOLIQUES	25
1.1.3.3. SOUS-DIAGNOSTIC ET SOUS-TRAITEMENT DES CONDITIONS MÉDICALES CHRONIQUES.....	27
1.1.3.4. IMPACT DES EFFETS SECONDAIRES DE LA MÉDICATION ANTIPSYCHOTIQUE.....	28
1.2. CLOZAPINE	30
1.2.1. CLOZAPINE ET EFFETS SECONDAIRES POTENTIELLEMENT MORTELS	31
1.2.2. CLOZAPINE ET MORTALITÉ	34
1.3. MORT SUBITE D'ORIGINE CARDIAQUE	35
1.3.1. MORT SUBITE D'ORIGINE CARDIAQUE ET SCHIZOPHRÉNIE.....	39
1.3.2. MORT SUBITE D'ORIGINE CARDIAQUE ET CLOZAPINE	40
1.4. MORT SUBITE, INATTENDUE, D'ORIGINE INDÉTERMINÉE ET SCHIZOPHRÉNIE.....	42
2. OBJECTIFS ET HYPOTHÈSES.....	45
3. MÉTHODOLOGIE	47

3.1. APPROBATION, ENJEUX ÉTHIQUES ET CONFIDENTIALITÉ	47
3.2. CONFIDENTIALITÉ	47
3.3. POPULATION À L'ÉTUDE	48
3.4. RECRUTEMENT DE L'ÉCHANTILLON	49
3.5. DEVIS ET PROCESSUS DE COLLECTE DES DONNÉES	50
3.6. VARIABLES À L'ÉTUDE	57
3.7. DONNÉES MANQUANTES.....	59
3.8. ANALYSES STATISTIQUES	59
4. RÉSULTATS	61
4.1. TAILLE DE L'ÉCHANTILLON	61
4.2. CARACTÉRISATION SOCIO-DÉMOGRAPHIQUE ET PSYCHIATRIQUE DE L'ÉCHANTILLON	62
4.3. CARACTÉRISATION DE LA CAUSE, DE L'ORIGINE ET DES CIRCONSTANCES DU DÉCÈS DE L'ÉCHANTILLON	64
4.4. ANTÉCÉDENTS MÉDICAUX DES PARTICIPANTS	67
4.4.1. ANTÉCÉDENTS CARDIAQUES ET FACTEURS DE RISQUE CARDIOVASCULAIRE DES PARTICIPANTS.....	67
4.4.2. ANTÉCÉDENTS MÉDICAUX AUTRES DES PARTICIPANTS	67
4.4.3. ANTÉCÉDENTS MÉDICAUX NON CONNUS PRÉCÉDEMMENT AU DÉCÈS DES PARTICIPANTS ...	68
4.5. INVESTIGATIONS PARACLINIQUES DE L'ÉCHANTILLON	71
4.6. PROFIL PHARMACOLOGIQUE DE L'ÉCHANTILLON.....	72
4.6.1. RÉSULTATS EN LIEN AVEC LA CLOZAPINE	72
4.6.2. RÉSULTATS EN LIEN AVEC LA MÉDICAMENTATION ANTIPSYCHOTIQUE	73
4.6.3. RÉSULTATS EN LIEN AVEC LA MÉDICAMENTATION PSYCHOTROPE, EXCLUANT LA MÉDICAMENTATION ANTIPSYCHOTIQUE	73
4.6.4. RÉSULTATS EN LIEN AVEC LA MÉDICAMENTATION HYPOTENSIVE, HYPOLIPÉMIANTE ET HYPOGLYCÉMIANTE.....	73
4.6.5. RÉSULTATS EN LIEN AVEC LA MÉDICAMENTATION TOTALE.....	74
4.7. RÉSULTATS DES ANALYSES RELATIVEMENT AUX VARIABLES ASSOCIÉES, OU NON, À LA MORT SUBITE, INATTENDUE ET D'ORIGINE INDÉTERMINÉE AUPRÈS DES UTILISATEURS DE CLOZAPINE	77
5. DISCUSSION	81
5.1. RÉCAPITULATIF ET CONTEXTUALISATION DES PRINCIPAUX RÉSULTATS	81

5.2. INTERPRÉTATION DES RÉSULTATS.....	82
5.2.1. MORTALITÉ PRÉCOCE AUPRÈS DES UTILISATEURS DE CLOZAPINE : CARACTÉRISATION SOCIODÉMOGRAPHIQUE, PSYCHIATRIQUE, MÉDICALE ET PHARMACOLOGIQUE DE L'ÉCHANTILLON	82
5.2.2. MORTALITÉ PRÉCOCE AUPRÈS DES UTILISATEURS DE CLOZAPINE : CARACTÉRISATION DES CIRCONSTANCES DU DÉCÈS DE L'ÉCHANTILLON	86
5.2.3 MORTALITÉ PRÉCOCE AUPRÈS DES UTILISATEURS DE CLOZAPINE : CARACTÉRISATION DE L'ORIGINE ET DES CAUSES SPÉCIFIQUES DU DÉCÈS DE L'ÉCHANTILLON	88
5.3. VARIABLES ASSOCIÉES À LA MORTALITÉ SUBITE, INATTENDUE ET D'ORIGINE INDÉTERMINÉE AUPRÈS DES UTILISATEURS DE CLOZAPINE	95
5.3.1. DIAGNOSTIC PRINCIPAL DE SCHIZOPHRÉNIE	96
5.3.2. MCAS, COMPLICATIONS MÉTABOLIQUES ET DYSLIPIDÉMIE	97
5.3.3. CIRCONSTANCES DU DÉCÈS : PLAGE HORAIRE DE L'HEURE DE LA SURVENUE DU DÉCÈS ET CANICULE ANTE MORTEM	99
5.3.3.1. CIRCONSTANCES DU DÉCÈS : PLAGE HORAIRE DE L'HEURE DE LA SURVENUE DU DÉCÈS	99
5.3.3.1.1. SUDDEN UNEXPECTED DEATH IN EPILEPSY	99
5.3.3.1.2. PLAGE HORAIRE DE L'HEURE DE LA SURVENUE DU DÉCÈS ET SUDEP	101
5.3.3.2. CIRCONSTANCES DU DÉCÈS : CANICULE ANTE MORTEM	102
5.4. AVENUES FUTURES POTENTIELLES	103
5.5. FORCES	104
5.6. LIMITES	106
6. CONCLUSION.....	109
7. RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES	111

LISTE DES TABLEAUX

TABEAU 1 : CARACTÉRISTIQUES SOCIODÉMOGRAPHIQUES ET PSYCHIATRIQUES DE L'ÉCHANTILLON	63
TABEAU 2 : CARACTÉRISTIQUES DE LA CAUSE, DE L'ORIGINE ET DES CIRCONSTANCES DU DÉCÈS DE L'ÉCHANTILLON.....	65
TABEAU 3 : ANTÉCÉDENTS MÉDICAUX DE L'ÉCHANTILLON	69
TABEAU 4 : INVESTIGATIONS PARACLINIQUES DE L'ÉCHANTILLON	71
TABEAU 5 : RÉSULTATS EN LIEN AVEC LA CLOZAPINE	72
TABEAU 6 : PROFIL PHARMACOLOGIQUE DE L'ÉCHANTILLON	75
TABEAU 7 : RÉSULTATS DES ANALYSES RELATIVEMENT AUX VARIABLES ASSOCIÉES, OU NON, À LA MORT SUBITE, INATTENDUE ET D'ORIGINE INDÉTERMINÉE AUPRÈS DES UTILISATEURS DE CLOZAPINE.....	79

LISTE DES FIGURES

FIGURE 1 : RÉPARTITION DE L'ÉCHANTILLON SELON LA COMPLÉTION D'UNE AUTOPSIE, LA DÉTERMINATION DE L'ORIGINE DU DÉCÈS ET LA NATURE DE SA CAUSE.....	61
---	-----------

LISTE DES SIGLES

ALT : Alanine aminotransférase

bpm : battements par minute

Ca : Calcium

CIUSSS : Centre intégré universitaire de santé et de services sociaux

Cl : Chlore

DLPD : Dyslipidémie

DM : Diabète mellitus

ECG : Électrocardiogramme

FDA : *Food and Drug administration*

FV: Fibrillation ventriculaire

HTA : Hypertension artérielle

IDM : Infarctus du myocarde

InterSePT : *International Suicide Prevention Trial*

IPPM : Institut Philippe-Pinel de Montréal

IUSMM : Institut universitaire en santé mentale de Montréal

K : Potassium

LSSS : Loi sur les services de santé et les services sociaux

MCAS : Maladie cardiaque athérosclérotique

mg : milligramme

Mg : Magnésium

MPOC : Maladie pulmonaire obstructive chronique

ms : milliseconde

MSC : Mort subite d'origine cardiaque

Na : Sodium

OR : Odds ratio

QTc : Intervalle QT corrigé

SADS : *Sudden arrhythmic death syndrome*

SAHS : Syndrome d'apnées-hypopnées du
sommeil

SRT : Schizophrénie résistante au traitement

SUDEP : *Sudden unexpected death in epilepsy*

SUDS : *Sudden unexplained death syndrome*

TdP : Torsade de pointes

TMSP : Trouble mental sévère et persistant

DÉDICACE

À mon oncle, Stéphane Michaud (1962-2005).

Considérer, accompagner et traiter chacun des individus sous mes soins comme j'aurais aimé
que tu puisses l'être demeure ce qui donne un sens à ma réalité professionnelle.

REMERCIEMENTS

J'aimerais remercier mon directeur, Stéphane Potvin, et mon codirecteur de recherche, Pierre Landry.

Je souhaite également souligner ma reconnaissance envers le Bureau du coroner et les archivistes médicales, en particulier envers monsieur Paul-André Perron et madame Annie Ljilja.

1. INTRODUCTION

Le trouble mental sévère et persistant (TMSP) est une maladie psychiatrique qui, de façon soutenue, interfère avec le développement ou le maintien des capacités fonctionnelles d'un individu dans le cadre de plusieurs sphères de sa vie (1). Ce concept implique trois éléments fondamentaux: le diagnostic psychiatrique, la présence de déficits fonctionnels importants et la nature prolongée de la condition (2).

La population atteinte d'un TMSP souffre principalement de schizophrénie résistante au traitement (SRT) (3). Qui plus est, celle-ci présente fréquemment une comorbidité psychiatrique, notamment un trouble lié à une substance, un risque suicidaire élevé et des antécédents significatifs de violence (3-5).

Toutefois, cette population, et particulièrement celle atteinte de schizophrénie, démontrent non seulement une morbidité psychiatrique considérable, mais également un taux de mortalité précoce des plus élevés.

1.1. MORTALITÉ PRÉCOCE ET SCHIZOPHRÉNIE

La schizophrénie est très associée à la mortalité précoce. Un taux de mortalité pouvant atteindre jusqu'à 5 fois celui de la population générale est rapporté (6). Conséquemment, leur espérance de vie est amputée de 20 à 25 ans (7, 8) et cet écart, relativement à la longévité, se creuse continuellement et progressivement (7-10). Cette mortalité précoce excessive s'explique par une surreprésentation de la mortalité attribuable à des causes accidentelles et naturelles (8, 11, 12).

1.1.1. MORTALITÉ PRÉCOCE ET SCHIZOPHRÉNIE : CAUSES ACCIDENTELLES

Près du tiers de la mortalité précoce excessive, auprès de la population schizophrène, est attribuable à des causes accidentelles (11, 13). Cette population présente un taux de mortalité plus élevé en lien avec l'homicide, les accidents et le suicide, et ce, comparativement à celui de la population générale. À cet effet, l'incidence de la mortalité attribuable aux accidents chez la population schizophrène représente le double de l'incidence du suicide chez celle-ci, qui, en ce derniers cas, se situe entre 5 et 10% (8, 14, 15).

1.1.2. MORTALITÉ PRÉCOCE ET SCHIZOPHRÉNIE : CAUSES NATURELLES

La mortalité précoce excessive chez la population schizophrène est principalement attribuable à des causes naturelles (7, 12, 16). Comparativement à la population générale, cette population présente un taux de mortalité plus élevé en lien avec des conditions médicales chroniques, notamment cardiovasculaires, pulmonaires, digestives, neurologiques, infectieuses, endocriniennes et métaboliques (12, 17-19). D'ailleurs, le diabète mellitus (DM), la maladie pulmonaire obstructive chronique (MPOC), l'influenza et la pneumonie sont des causes particulièrement associées à cette mortalité (7, 13, 14, 20, 21). Toutefois, la principale cause incriminée est la maladie cardiaque athérosclérotique (MCAS), puis le cancer (12-16). La MCAS est responsable du tiers de la mortalité précoce chez la population schizophrène, pour qui le risque de mortalité attribuable à cette condition atteint 3,6 fois celui de la population générale (12-14, 16).

1.1.3. MORTALITÉ PRÉCOCE ET SCHIZOPHRÉNIE : POSTULATS DE CETTE MORTALITÉ EXCESSIVE

Plusieurs causes sont considérées afin d'expliquer la mortalité précoce excessive auprès de la population schizophrène. Ces causes s'enchevêtrent vraisemblablement de façon complexe. Certaines sont inhérentes, voire iatrogéniques, à la schizophrénie, alors que d'autres sont

inhérentes à des conditions médicales et des facteurs de risque surreprésentés chez cette population, ou encore sont conséquentes, directement ou indirectement, à la prise des antipsychotiques (7, 8, 22, 23). Outre l'excès d'une mortalité attribuable à des causes accidentelles, les causes proposées à cet effet concernent le vieillissement accéléré et la génétique, les habitudes de vie, les facteurs de risque vasculaire et les complications métaboliques, le phénomène de sous-diagnostic et de sous-traitement des conditions médicales chroniques, et l'impact des effets secondaires de la médication antipsychotique.

1.1.3.1. HYPOTHÈSE DU VIEILLISSEMENT ACCÉLÉRÉ ET PROPOSITIONS GÉNÉTIQUES

L'hypothèse du vieillissement accéléré conceptualise la physiopathologie de la mortalité précoce excessive par une précocité de l'émergence des changements cognitifs et physiologiques dus à l'âge auprès de la population schizophrène (8). Ainsi, des auteurs ont postulé que des facteurs génétiques et biologiques seraient communs à la schizophrénie et à la mortalité précoce, notamment à la mortalité en lien avec les conditions cardiaques et métaboliques (23, 24).

1.1.3.2. HABITUDES DE VIE, FACTEURS DE RISQUE VASCULAIRE ET COMPLICATIONS MÉTABOLIQUES

La population schizophrène présente plus fréquemment, comparativement à la population générale, des habitudes de vie et des facteurs de risque vasculaire associés à la mortalité précoce, qui contribuent à l'émergence des complications métaboliques et de la MCAS (8).

HABITUDES DE VIE ET FACTEURS DE RISQUE VASCULAIRE : Certaines habitudes de vie et facteurs de risque vasculaire sont particulièrement fréquents auprès de la population schizophrène, entre autres le tabagisme, la consommation d'alcool et de drogues, la mauvaise alimentation, la sédentarité et l'obésité.

TABAGISME : Le tabagisme actif est un facteur de risque vasculaire, mais il est également un facteur prédictif important de la mortalité précoce chez la population schizophrène, multipliant son risque d'environ quatre (25-27). La prévalence du tabagisme, auprès de cette population, peut atteindre près de 80% (28, 29).

CONSOMMATION D'ALCOOL ET DE DROGUES : La littérature médicale soutient que la consommation abusive d'alcool et de drogues est un facteur de risque de la mortalité précoce chez la population schizophrène (23). Cette consommation serait responsable d'un peu plus du quart de cette mortalité excessive (30). De telles habitudes de consommation sont impliquées dans le développement et l'aggravation de diverses conditions médicales, entre autres cardiovasculaires, et elles sont associées à la mortalité attribuable à des causes accidentelles, comme la surdose, la violence et la victimisation (30). Auprès de cette population, la prévalence du trouble de l'usage d'une substance est de 41,7% et celles du trouble lié à l'alcool, au cannabis et aux stimulants sont de 24,3%, 26,2% et 7,3%, respectivement (31).

ALIMENTATION, SÉDENTARITÉ ET OBÉSITÉ : Plusieurs études cliniques ont rapporté que la population schizophrène s'alimente de façon peu équilibrée, qu'elle est davantage sédentaire et en moins bonne condition cardiorespiratoire que la population générale (8, 32-34). Ainsi, la prévalence de l'obésité chez cette population est de plus de 50% et le risque d'obésité abdominale est plus de quatre fois celui de la population générale (23, 35, 36).

COMPLICATIONS MÉTABOLIQUES : Les complications métaboliques chez la population schizophrène s'expliquent notamment par l'obésité, qui, en auquel cas, est attribuable à la sédentarité, la mauvaise alimentation, la prise d'antipsychotiques, mais aussi, possiblement, à certains facteurs inhérents à la psychopathologie de cette condition mentale (8, 23). En ce sens, des perturbations des paramètres glycémiques et lipidiques sont observées très précocement en début d'évolution de la maladie, et ce, avant même

qu'un traitement antipsychotique ne soit instauré (29, 37). Une vulnérabilité génétique commune au développement des complications métaboliques et de certains troubles mentaux, dont la schizophrénie, est donc présumée. Celle-ci impliquerait une activation pathologique des systèmes endocriniens, immunologiques et métaboliques au niveau central et périphérique (29, 37-40).

Le syndrome métabolique est une complication métabolique majeure. Il se définit par la présence de trois des conditions suivantes: l'hypertension artérielle, la dyslipidémie, l'hyperglycémie et l'obésité abdominale. Sa prévalence, auprès de la population schizophrène, équivaut au double de celle de la population générale et elle approxime 50% (29, 41, 42). Le syndrome métabolique représente un état préclinique de diabète mellitus et de MCAS (43). Ce syndrome est sous-diagnostiqué et sous-traité chez la population schizophrène (8, 29, 38).

1.1.3.3. SOUS-DIAGNOSTIC ET SOUS-TRAITEMENT DES CONDITIONS MÉDICALES CHRONIQUES

Une prévalence plus élevée de conditions médicales chroniques diverses, comparativement à la population générale, est relevée auprès de la population schizophrène (8). En effet, environ la moitié de cette population est atteinte d'une condition médicale significative (38). Outre les complications métaboliques et la MCAS, davantage de pathologies pulmonaires, digestives, oncologiques, musculo-squelettiques et infectieuses sont rapportées (44).

En dépit de cette surreprésentation, ces conditions médicales sont sous-diagnostiquées, sous-traitées et, conséquemment, impliquent un pronostic plus sombre (8, 45). Ainsi, si le risque de MCAS chez la population schizophrène est de deux à quatre fois celui de la population générale, elle est deux fois moins diagnostiquée chez celle-ci (16, 29, 46, 47). En aucun cas, la qualité des

soins s'avère fréquemment non-conforme aux standards établis et les procédures invasives, comme l'angioplastie, sont réalisées deux fois moins souvent (16, 29, 48, 49). Le même phénomène s'observe en oncologie. D'ailleurs, une augmentation du taux de la mortalité en lien avec le cancer est décrite auprès de la population schizophrène et elle serait imputable au sous-diagnostic de cette condition et au délai, voire l'absence, de l'instauration des traitements oncologiques (12, 16). En fait, la littérature médicale rapporte que plus de 70% des individus porteurs d'un diagnostic psychiatrique, dont la schizophrénie, reçoivent des soins médicaux de qualité inférieure (38).

L'accès limité aux soins explique le sous-diagnostic et le sous-traitement des conditions médicales chroniques chez la population schizophrène. Les raisons de cet accès moindre sont en partie inhérentes à la schizophrénie, car cette population reconnaît moins fréquemment la nature anormale de certains symptômes et signes physiques expérimentés ou observés, et elle partage inhabituellement ceux-ci avec le corps médical en raison d'une sémiologie psychotique résiduelle et de déficits fonctionnels. Toutefois, la stigmatisation portée par le corps médical à l'endroit de la population schizophrène contribue également à leur accès limité aux soins. En ce sens, la littérature rapporte que le corps médical tend beaucoup moins à offrir à cette population les tests de dépistage et les examens diagnostiques indiqués et pertinents (8, 12, 38).

1.1.3.4. IMPACT DES EFFETS SECONDAIRES DE LA MÉDICATION ANTIPSYCHOTIQUE

Les antipsychotiques sont la pierre angulaire du traitement du trouble psychotique, incluant la schizophrénie, mais ils sont également recommandés dans le cadre du traitement de divers troubles psychotiques, du trouble bipolaire, des troubles dépressifs et anxieux (50-53).

Chez la population schizophrène, il est avancé que la mortalité précoce serait imputable, à tout le moins en partie, aux effets secondaires des antipsychotiques, car ils sont associés à l'émergence de facteurs de risque vasculaire et de complications métaboliques, de la MCAS et d'événements cérébrovasculaires (8, 54-56). De plus, les antipsychotiques sont associés à des effets secondaires potentiellement mortels, entre autres les phénomènes thromboemboliques, la myocardite, l'agranulocytose et le syndrome malin des neuroleptiques (23, 57).

Toutefois, l'association entre la mortalité précoce auprès de la population schizophrène et les antipsychotiques est très controversée. Certaines études ont rapporté une augmentation de la mortalité cardiovasculaire en fonction d'une exposition cumulative élevée aux antipsychotiques (58-60). D'autres études ont démontré l'absence d'association avec la mortalité précoce qu'il y ait eu, ou non, exposition à un antipsychotique (61). Finalement, des études ont soutenu que les antipsychotiques n'étaient pas directement tributaires de la mortalité précoce chez cette population et qu'ils n'y étaient pas associés, voire diminuaient celle-ci (62-65). En dépit de cette littérature contradictoire, se référant souvent à des études d'envergure impliquant néanmoins en conséquence certaines limites, il semble avéré que l'absence d'un traitement antipsychotique auprès de la population schizophrène, comparativement à la présence d'un traitement antipsychotique conforme à sa monographie, est associée à un taux de mortalité plus élevé (16, 58, 64, 66-68).

Par ailleurs, cette littérature médicale implique un autre élément confondant potentiel : la polypharmacie. La polypharmacie réfère à la prise simultanée et durable de deux antipsychotiques ou plus. Les guides de pratique et la littérature médicale ne recommandent pas la polypharmacie des antipsychotiques auprès de la population schizophrène (52, 55, 69). Néanmoins, sa prévalence atteint 30% (47). L'association entre la polypharmacie des antipsychotiques et la mortalité précoce chez la population schizophrène est un autre concept

controversé. En ce sens, certaines études ont associé la polypharmacie à une augmentation de la mortalité auprès de cette population, alors que d'autres non (58, 59, 68, 70-74) .

La littérature médicale portant sur l'association entre la mortalité précoce chez la population schizophrène et les antipsychotiques est critiquée. Des durées à l'étude insuffisantes, une non-considération des données provenant de décès survenus en milieu hospitalier, ou leur exclusion, et une exploration superficielle de la contribution de la polypharmacie des antipsychotiques sont décriées (55). En outre, les études s'intéressant au phénomène concernent habituellement une population composée de jeunes adultes psychotiques, leur processus d'appariement ne considère pas systématiquement la sévérité de la maladie mentale et la condition physique de l'échantillon, et le comparatif est généralement l'absence d'un traitement antipsychotique. Finalement, la définition de l'exposition à un antipsychotique varie d'une étude à l'autre et les facteurs de risque en lien avec la mortalité précoce ne sont souvent pas suffisamment appréciés.

Les antipsychotiques diffèrent, tout comme leur profil d'effets secondaires. Or, la littérature médicale portant sur l'association entre la mortalité précoce et les antipsychotiques ne s'est usuellement pas intéressée spécifiquement à un antipsychotique en particulier, sauf la clozapine. En effet, la clozapine est l'exception : elle a été l'objet de nombreuses études cliniques, en raison de son profil d'effets secondaires remarquablement mortels, mais également parce qu'il est clairement établi que cet antipsychotique, en certaines circonstances, peut influencer le taux de mortalité (64).

1.2. CLOZAPINE

Plusieurs études suggèrent que la clozapine est l'antipsychotique le plus efficace dans le traitement de la schizophrénie résistante (75-77). Son indication principale concerne cette

condition (78), mais la littérature médicale soutient également son utilisation lors de situations cliniques diverses, notamment la réduction d'un risque suicidaire élevé auprès de la population schizophrène (79), le traitement du trouble schizo-affectif et du trouble bipolaire de type I (80), et celui des symptômes psychotiques dans la maladie de Parkinson (81) et du trouble du mouvement tardif, comme la dyskinésie et la dystonie tardives, induit par les antipsychotiques (82). Aussi, certaines données l'associent à une diminution de l'hostilité en cas de comportements agressifs et violents persistants (83, 84), ainsi qu'à une baisse de l'impulsivité, entre autres chez le trouble de la personnalité limite (85).

En dépit d'une efficacité inégalée, la clozapine n'est pas un traitement de première intention, car il s'agit de l'antipsychotique le plus associé à la leucopénie et à la neutropénie et, conséquemment, aux infections sévères et potentiellement mortelles (78, 86-92).

1.2.1. CLOZAPINE ET EFFETS SECONDAIRES POTENTIELLEMENT MORTELS

Plusieurs effets secondaires potentiellement mortels sont associés à la clozapine. Ces effets secondaires peuvent se manifester à court, moyen ou long terme suivant son introduction.

EFFETS SECONDAIRES HÉMATOLOGIQUES : La clozapine est associée à plusieurs dyscrasies sanguines, dont la plupart sont bénignes et transitoires (87). Toutefois, la neutropénie sévère, se définissant par un décompte des neutrophiles inférieur à $500/\text{mm}^3$, peut être une complication fatale surtout si le trouble hématologique progresse vers l'agranulocytose (87). L'incidence de l'agranulocytose varie entre 0,8 et 2,0% et son taux de mortalité peut atteindre 4,2% (87, 93). L'agranulocytose induite par la clozapine se manifeste usuellement au cours des 12 semaines de sa titration initiale et des six premiers mois du traitement (94). En raison de cette complication, Santé Canada exige un bilan hématologique hebdomadaire lors des six premiers mois du traitement (95).

EFFETS SECONDAIRES NEUROLOGIQUES : La clozapine occasionne fréquemment des convulsions, qui peuvent s'avérer létales (87, 96). Un épisode convulsif associé à la clozapine peut se manifester en tout temps pendant le traitement et son incidence atteint 6% (87, 97). En aucun cas, les convulsions tonico-cloniques sont les plus courantes (98). Cette complication, dépendante de la posologie de la clozapine, est davantage associée à un dosage élevé (≥ 600 mg/jour), à une titration rapide de sa posologie, et elle s'observe plus fréquemment auprès d'une population jeune (87, 99). Finalement, rarement, la clozapine est associée au syndrome malin des neuroleptiques, qui peut aussi être mortel (87, 88, 100).

EFFETS SECONDAIRES CARDIAQUES : À l'instar de tous les antipsychotiques, la clozapine a le potentiel d'induire un allongement de l'intervalle QTc à l'électrocardiogramme (ECG), et ce, de façon dépendante à son dosage (87, 101). Néanmoins, une tachycardie soutenue est rapportée chez plus de la moitié des utilisateurs de clozapine (102) et, puisque le calcul de l'intervalle QTc, selon la formule de correction proposée par Bazett, implique la fréquence cardiaque, cette valeur est fréquemment surestimée (48, 103). En ce sens, une correction à cet effet démontre que la clozapine n'augmente pas l'intervalle QTc de façon statistiquement, ou cliniquement, significative (48, 104). Cependant, des arythmies fatales, voire la mort subite, sont rapportées avec son utilisation (88, 105). Également, la myocardite induite par la clozapine est une autre complication particulièrement associée à cet antipsychotique. Il s'agit d'un effet secondaire indépendant de la posologie, qui s'observe auprès d'environ 3% de ses utilisateurs et son taux de mortalité peut atteindre 30% (48, 87, 106). Cette complication se manifeste usuellement rapidement : près de 80% et 90% des myocardites sont rapportées dans les quatre et huit semaines suivant son initiation, respectivement (107). Finalement, la cardiomyopathie dilatée associée à la clozapine, impliquant parfois une composante hypertrophique (48), est une complication indépendante de sa posologie et elle se manifeste, en moyenne, un peu plus d'un an suivant son initiation (108). Sa prévalence se situe entre 0 et 12% et son taux de mortalité peut atteindre 24% (48, 106).

EFFETS SECONDAIRES MÉTABOLIQUES : La clozapine est l'antipsychotique atypique le plus associé au gain pondéral (87, 89). Celui-ci s'actualise essentiellement dans les 6 à 12 mois suivant l'instauration du traitement et, chez près de la moitié des utilisateurs de la clozapine, il représente plus de 20% du poids initial (109, 110). Ce gain pondéral est associé, par le phénomène de résistance à l'insuline, à la dyslipidémie, au diabète mellitus type II, à l'acidocétose diabétique et au syndrome métabolique (77, 87, 88, 111), qui, en ce dernier cas, est rapporté auprès des deux tiers des utilisateurs de clozapine (87). Par ailleurs, si 34% des utilisateurs de clozapine développent le diabète mellitus type II dans les dix années suivant son instauration (112), l'acidocétose diabétique tend à se manifester particulièrement rapidement (113). Son incidence annuelle et son taux de mortalité atteignent 3,1% et 31%, respectivement (93).

EFFETS SECONDAIRES PULMONAIRES : La clozapine est particulièrement associée à la pneumonie, voire le serait de façon dépendante à sa posologie (87, 88, 114, 115). Outre le tabagisme, la pathophysiologie de cette complication impliquerait la sialorrhée, l'aspiration, la perturbation de la déglutition, la dilatation et l'hypomotilité de l'œsophage, l'agranulocytose et une réduction des immunoglobulines et des cytokines impliquées dans l'efficacité du système immunitaire (116-119). Également, quoique rares, l'insuffisance pulmonaire et la thrombo-embolie sont davantage rapportées chez les utilisateurs de clozapine (87, 88). En ce sens, leur risque d'un phénomène thrombo-embolique représente 28 fois celui de la population générale (120). Cette complication serait plus fréquente auprès des femmes et de la population gériatrique (87), et lors des premiers mois du traitement (121).

EFFETS SECONDAIRES GASTRO-INTESTINAUX : Jusqu'à 60% des utilisateurs de clozapine éprouvent de la constipation en raison de ses propriétés anticholinergiques importantes (122) et cette dernière s'avère potentiellement mortelle si elle est sévère. La constipation peut engendrer un iléus paralytique, pouvant évoluer vers une obstruction intestinale, une colite ischémique et un sepsis (77, 123, 124). L'iléus paralytique et l'obstruction intestinale peuvent se manifester en tout temps pendant le traitement

(125). L'incidence de cette complication et son taux de mortalité s'élèvent jusqu'à 2% et 27,5%, respectivement (126, 127). Également, la clozapine est associée, bien que rarement, à la pancréatite, à l'hépatite toxique, à la cirrhose et à l'insuffisance hépatique (88).

EFFETS SECONDAIRES AUTRES : Exceptionnellement, la clozapine est associée à d'autres effets secondaires potentiellement mortels, comme le coup de chaleur, la vasculite et l'angioedème, la nécrolyse épidermique toxique et le syndrome de Stevens-Johnson (87, 88, 128).

1.2.2. CLOZAPINE ET MORTALITÉ

La littérature médicale a répliqué à plusieurs reprises les résultats démontrés dans le cadre de l'étude prospective multicentrique, randomisée et contrôlée *International Suicide Prevention Trial* (InterSePT) il y a plus de 15 ans, à savoir que la clozapine était associée à une réduction des comportements suicidaires et de la mortalité attribuable au suicide auprès de la population atteinte de schizophrénie et de schizophrénie résistante, et de trouble schizo-affectif (79). En fait, les données sont d'une évidence telle que l'organisation américaine *Food and Drug administration* (FDA) considère la clozapine indiquée en présence d'un risque suicidaire significatif auprès de cette clientèle (129). À cet effet, la clozapine est associée à une diminution de près de 85% du potentiel suicidaire et de trois à quatre fois l'incidence du suicide chez cette population (130-133). Cette réduction de la suicidalité est démontrée lorsque l'utilisation de la clozapine est comparée à sa non utilisation ou à sa cessation, de même que lorsque son utilisation est comparée à celle des autres antipsychotiques (64, 79, 134-140).

Par ailleurs, des études ont rapporté une association entre l'utilisation de la clozapine et une diminution de la mortalité attribuable à toutes causes, notamment attribuable à des causes naturelles, auprès de la population atteinte de schizophrénie et de schizophrénie résistante (138, 140-143). Néanmoins, quelques études seulement ont décrit cette association alors que

l'utilisation de la clozapine était comparée à celle d'un autre antipsychotique (64, 135, 144). En fait, plusieurs études ont comparé l'utilisation de la clozapine à la non utilisation d'un autre antipsychotique et, en cas contraire, une différence statistiquement non significative a généralement été rapportée (77, 134, 135, 140, 145).

La littérature médicale s'intéressant à l'association entre l'utilisation de la clozapine et la mortalité attribuable à des causes naturelles comporte de nombreuses limites. Le recrutement implique fréquemment l'exclusion des participants considérés inaptes à consentir à participer à un projet de recherche, ainsi que celle de ceux qui présentent des comorbidités physiques ou psychiatriques significatives, entre autres relativement à l'usage de substances (146). De plus, la présence de facteurs confondants est courante, comme la non appréciation du monitoring inhérent à l'utilisation de la clozapine et de certains facteurs de risque cruciaux associés à la mortalité précoce, dont le tabagisme et la maladie cardiovasculaire (141). Finalement, ces études ne considèrent usuellement pas les enjeux relatifs à l'inobservance à la clozapine et les raisons pouvant motiver son arrêt (140). Peu d'études portent sur les causes qui justifient l'arrêt de la clozapine en appréciant la possibilité d'un décès comme l'une de celles-ci, mais cette possibilité est souvent à l'origine de sa cessation. En effet, le décès est la cause qui motive l'arrêt de la clozapine auprès de plus de 10% de ses utilisateurs (147-150).

Par ailleurs, l'une des causes de mortalité particulièrement associée à la population schizophrène, et à l'utilisation de la clozapine, a été relativement peu étudiée. Il s'agit de la mort subite d'origine cardiaque (MSC).

1.3. MORT SUBITE D'ORIGINE CARDIAQUE

La définition de la MSC est controversée. Elle réfère habituellement à une mort naturelle consécutive à l'arrêt soudain et inattendu de l'activité cardiaque et du système circulatoire, généralement en raison d'une arythmie cardiaque, survenant dans l'heure de l'apparition des

symptômes (151, 152).

La MSC représenterait jusqu'à 15% de la mortalité totale auprès de la population générale (153). Toutefois, son diagnostic est difficile à poser. D'abord, souvent, il n'y a pas de témoin de l'évènement. Ensuite, l'arythmie fatale ne peut généralement pas être documentée au moment de l'émergence des symptômes, le cas échéant. Finalement, des symptômes ne se manifestent pas toujours et, si tel est le cas, le délai entre leur apparition et le décès est habituellement inconnu (154).

La physiopathologie de la MSC est multifactorielle (151). Elle implique une vulnérabilité structurale ou électrophysiologique du substrat cardiaque, à laquelle s'ajoute l'exposition à un facteur précipitant, qui induit une instabilité électrique puis une arythmie cardiaque éventuellement fatale. Cette arythmie cardiaque est usuellement une fibrillation ventriculaire (FV), mais d'autres types de tachyarythmies, comme la torsade de pointes (TdP) et des bradyarythmies, sont possibles (155).

La MSC peut se manifester par des symptômes d'allure non spécifique, ou l'absence complète d'une quelconque sémiologie, chez un individu ayant, ou n'ayant pas, une pathologie cardiaque avérée (151). La littérature médicale identifie plusieurs facteurs de risque y étant associés.

- **FACTEURS DE RISQUE SOCIODÉMOGRAPHIQUES** : L'avancement de l'âge et le genre masculin sont associés à la MSC (151, 156, 157).
- **FACTEURS DE RISQUE FAMILIAUX** : Des antécédents familiaux de MCAS et de MSC représentent un facteur de risque de la MSC (151).
- **FACTEURS DE RISQUE PERSONNELS** : Certaines habitudes de vie et antécédents médicaux personnels sont particulièrement associés à la MSC.

- **HABITUDES DE VIE** : Le tabagisme, l'obésité, la prise abusive d'alcool et la consommation de certaines substances, essentiellement la cocaïne, sont associés à la MSC (151, 158). Toutefois, la pratique régulière de l'exercice physique est un facteur protecteur de celle-ci (151, 159, 160).
- **ANTÉCÉDENTS MÉDICAUX** : L'hypertension artérielle, la dyslipidémie, le diabète mellitus, la résistance à l'insuline, l'hyperglycémie, les cardiopathies et certaines anomalies électrophysiologiques sont également des facteurs de risque de la MSC (151, 161).
 - **CARDIOPATHIES** : La cardiopathie ischémique, aussi appelée MCAS, est la cardiopathie la plus fréquemment associée à la MSC et un infarctus du myocarde (IDM) triple le risque de MSC dans l'année suivant celui-ci (151, 162, 163). Par ailleurs, la cardiopathie rythmique, comme le syndrome du QT long congénital, et la cardiopathie non ischémique, congénitale ou acquise, dont la cardiomyopathie hypertrophique et dilatée, sont également associées à la MSC (151).
 - **ANOMALIES ÉLECTROPHYSIOLOGIQUES** : Plusieurs anomalies électrophysiologiques peuvent précipiter une arythmie létale, et ce, en l'absence d'une anomalie cardiaque structurelle(151). Les anomalies les plus couramment impliquées réfèrent à la fibrillation auriculaire, aux contractions ventriculaires prématurées fréquentes, au bloc de branche gauche, à l'inversion de la vague T, au sous-décalage du segment ST asymptomatique et à l'allongement du segment QT et QTc (151).
 - **ALLONGEMENT DE L'INTERVALLE QT ET QTc** : L'intervalle QT est la mesure à l'ECG qui représente la durée, en millisecondes (ms), entre le commencement de l'onde QRS et la fin de l'onde T, correspondant respectivement à la dépolarisation et à la repolarisation des ventricules. L'intervalle QT corrigé (QTc) représente la valeur de l'intervalle QT corrigé en fonction de la fréquence cardiaque à l'ECG (151, 164).

L'allongement de l'intervalle QTc correspond à une repolarisation prolongée. Il est considéré que l'intervalle QTc est allongé lorsqu'il s'élève à plus de 460 ms chez l'homme et à plus de 470 ms chez la femme (164). Il peut alors engendrer une TdP et, éventuellement, une FV et la MSC (151, 164).

L'allongement de l'intervalle QTc peut être congénital, mais il est généralement acquis. Les cardiopathies et les perturbations électrolytiques ou métaboliques sont des conditions acquises associées à cet allongement, mais celle l'étant le plus fréquemment est la prise de médicaments, en particulier lorsqu'il y a polypharmacie (164-166). Les médicaments les plus associés à l'allongement de l'intervalle QTc et à la TdP sont les antibiotiques de la classe des macrolides, les antifongiques, les antimalariens et les psychotropes, particulièrement les antidépresseurs tricycliques, les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et les antipsychotiques (164, 165, 167).

- **FRÉQUENCE CARDIAQUE AU REPOS :** L'élévation de la fréquence cardiaque au repos est associée à la MCAS, mais également à la fibrillation auriculaire, à l'accident cérébrovasculaire, au cancer et à la MSC (168-171). Une fréquence cardiaque au repos supérieure à 90 battements par minute (bpm) constituerait un facteur de risque indépendant de la MSC, pouvant jusqu'à quintupler celle-ci (169-172). Or, la tachycardie est fréquemment associée à la clozapine en raison de son activité anticholinergique, qui engendre une inhibition du nerf vague (48).

1.3.1. MORT SUBITE D'ORIGINE CARDIAQUE ET SCHIZOPHRÉNIE

La MSC est associée à la schizophrénie. Auprès de cette population, son risque est de trois à quatre fois celui de la population générale (173-175). Elle contribue de façon significative à la mortalité précoce excessive et l'âge moyen du décès, en ces circonstances, est de moins de 50 ans (173, 176).

Plusieurs postulats sont avancés pour expliquer la surreprésentation de la MSC chez la population schizophrène.

- La population schizophrène présente plus fréquemment des facteurs de risque de la MCAS, qui est la pathologie la plus associée à la MSC, notamment le tabagisme, l'obésité, l'hypertension artérielle, le diabète mellitus et la dyslipidémie (173, 176-180). De plus, le traitement de ces conditions est souvent sous-optimal auprès de cette population en raison du phénomène de sous-diagnostic et d'enjeux relativement à l'observance thérapeutique (177, 179, 180).
- L'exposition aux antipsychotiques augmente le risque de MSC, et ce, de façon dose-dépendante (135, 173, 177, 178, 181, 182). Cette association peut s'expliquer par les perturbations métaboliques potentielles inhérentes à ces agents, mais elle ne s'y restreint pas. Ainsi, le potentiel arythmogène des antipsychotiques, essentiellement par l'allongement du QTc, est proposé (179, 180, 183, 184). Toutefois, une association entre des anomalies électrophysiologiques hétérogènes et la MSC chez la population schizophrène exposée aux antipsychotiques a aussi été rapportée (173). Finalement, un phénomène de dysfonctionnement autonome induit par les antipsychotiques est évoqué. Il se caractérise par une faible variabilité cardiaque et une diminution de la sensibilité des barorécepteurs, favorisant l'émergence d'arythmies malignes (180).
- Une diathèse génétique pourrait être associée à la MSC et à la schizophrénie. En effet, des gènes contributaires et communs à la schizophrénie et à l'épilepsie ont été identifiés par le passé, et ceux-ci étaient alors également associés à la MSC (185). Outre une

vulnérabilité génétique partagée par ces deux dernières conditions, cette littérature médicale soulève la possibilité que les schizophrènes, à l'instar des épileptiques, pourraient constituer une population spécifique en regard de la MSC.

1.3.2. MORT SUBITE D'ORIGINE CARDIAQUE ET CLOZAPINE

Les antipsychotiques majorent le risque de MSC indépendamment de l'indication pour laquelle ils sont prescrits (186, 187). Au près de la population schizophrène, ce risque est décuplé, atteignant le triple (177, 178, 181, 186, 188, 189).

La clozapine est l'antipsychotique atypique qui confère le risque le plus élevé de MSC (177, 188, 190). Son odds ratio (OR) est de 3,67 alors que ceux de la thioridazine, de la rispéridone, de l'halopéridol, de l'olanzapine et de la quétiapine sont respectivement de 4,58, 3,04, 2,97, 2,04 et 1,72 (177, 188, 190). La littérature médicale portant sur la MSC et la clozapine provient essentiellement de sous-analyses, car peu d'études se sont intéressées spécifiquement à cette association (48). Toutefois, elle permet d'établir que certains paramètres modulent le risque de MSC associé aux antipsychotiques, dont la clozapine.

- **Le dosage** : L'augmentation du risque de la MSC est dépendante du dosage de l'antipsychotique, pouvant jusqu'à doubler avec la titration (182, 188, 191-193). Également, l'administration d'un dosage au-delà des recommandations de la monographie est associée à une plus grande majoration de ce risque (194, 195).
- **Le délai depuis l'instauration** : Une introduction récente, notamment de 90 jours ou moins, a été associée à un risque plus élevé de MSC comparativement à un délai d'introduction plus long (186, 196).
- **La polypharmacie** : La polypharmacie est particulièrement associée à la MSC, plus spécifiquement lorsqu'elle implique des agents inhibiteurs du système du cytochrome P450 3A4, car la plupart des médicaments associés à la TdP sont métabolisés par ce système (164, 197-199). Par ailleurs, la clozapine est principalement métabolisée par les

isoenzymes 1A2 et 3A4 du système du cytochrome P450. Une augmentation de sa concentration plasmatique est associée à la présence d'agents inhibiteurs de ces isoenzymes, notamment la fluvoxamine, le disulfiram et certains antibiotiques, comme la ciprofloxacine (87).

- **La présence d'une condition médicale ou psychiatrique associée** : La présence d'une condition cardiovasculaire significative majeure le risque de MSC auprès des utilisateurs d'antipsychotiques (182). Qui plus est, la prise de substances, en particulier celle des stimulants du système nerveux central, est un facteur de risque de la MSC supplémentaire s'ajoutant à celui associé à l'exposition aux antipsychotique chez cette population (200, 201).

La pathophysiologie de la MSC relativement à l'utilisation des antipsychotiques, notamment la clozapine, n'est pas clairement établie. À cet effet, l'association des antipsychotiques avec les complications métaboliques, la MCAS et des effets secondaires potentiellement mortels particulièrement associés à la clozapine, dont la myocardite et la cardiomyopathie, sont évoqués (25, 48, 180, 190, 200-203). Également, des postulats quant à l'implication d'une cardiotoxicité, d'une réaction allergique d'hypersensibilité, d'une diminution significative de la concentration myocardique du sélénium et d'une dysfonction autonome associées à ces agents sont aussi avancés (48, 177, 180, 203-205). Finalement, des perturbations électrophysiologiques induites par les antipsychotiques, comme l'allongement de l'intervalle QTc et le phénotype du Syndrome de Brugada, sont proposées (187, 206). Le Syndrome de Brugada est une cardiopathie rythmique génétique rare, prédisposant à la FV et à la MSC, et ce, en l'absence d'anomalie structurelle cardiaque. Sa prévalence est de 0,0005% auprès de la population générale, mais cette condition innée est huit fois plus fréquente chez les hommes que chez les femmes. Son diagnostic repose exclusivement sur la présence de certaines perturbations électrophysiologiques à l'ECG, n'étant cependant pas toujours présentes lors de la passation de celui-ci. La MSC s'avère souvent le premier, et l'unique, symptôme de cette maladie génétique (207).

La MSC appartient à la classification de la mortalité subite et inattendue (208). En fait, en certaines circonstances, un décès n'est pas attribuable à une cause accidentelle, mais son origine ne peut être déterminée. Cette situation peut être conséquente, ou non, à l'insuffisance d'éléments cliniques et paracliniques antérieurs au décès permettant d'identifier la cause de celui-ci ou à l'absence de la complétion d'investigations post-mortem. À cet effet, la population schizophrène dénote un taux de mortalité d'origine indéterminée plus élevé que celui de la population générale (11, 175). Une proportion considérable de ces décès pourrait correspondre à la définition de la mortalité subite et inattendue, mais d'origine indéterminée.

1.4. MORT SUBITE, INATTENDUE, D'ORIGINE INDÉTERMINÉE ET SCHIZOPHRÉNIE

La littérature médicale rapporte que l'essentiel de la MSC auprès de la population schizophrène implique une pathologie cardiovasculaire, essentiellement l'IDM (177-179, 209, 210). Toutefois, la mort subite et inattendue, indépendamment de son origine, représenterait jusqu'à 20% de la mortalité totale chez cette population et sa cause exacte demeure fréquemment indéterminée malgré la complétion d'investigations post-mortem (177, 178). Ce phénomène correspond au syndrome de mort subite arythmique ou *sudden arrhythmic death syndrome* (SADS), pour lequel le diagnostic nécessite l'exclusion d'une étiologie, notamment cardiaque, par la complétion d'une autopsie et d'une toxicologie post-mortem. En aucun cas, l'autopsie ne révèle aucune trouvaille macroscopique ou histologique permettant d'attribuer le décès à une cause identifiable (208, 211). D'autre part, si la mort subite et inattendue ne peut être attribuée à une cause apparente et qu'une autopsie n'a pas été complétée, la définition du syndrome de mort subite inexplicée ou *sudden unexplained death syndrome* (SUDS) s'applique (208). En somme, la seule et unique façon d'établir l'origine exacte d'une mort subite et inattendue est souvent l'autopsie (208).

Peu de littérature médicale s'intéressant à la mort subite et inattendue auprès de la population schizophrène existe. Cette littérature ne fait généralement pas la distinction entre la MSC et la mort subite et inattendue d'origine indéterminée. Le cas échéant, celle-ci est habituellement établie par la consultation du certificat de décès ou la révision du dossier médical, qui est souvent incomplet (177). Or, cette méthodologie ne permet pas d'étudier ce phénomène, car elle limite, restreint et complexifie l'interprétation des résultats (212). Elle tend à surestimer l'incidence de la MSC aux dépens de la mort subite et inattendue d'origine indéterminée, ainsi que celle attribuable à d'autres causes, comme l'embolie pulmonaire ou la septicémie secondaire à l'agranulocytose (177, 212).

La littérature médicale portant sur la mort subite et inattendue auprès de la population schizophrène, et qui considère les investigations post-mortem, est rare (177). Celle-ci rapporte qu'entre 11% et 52% des décès ne peuvent être attribués à une cause identifiable (176, 178), et ce, même si une MCAS significative est fréquemment relevée lors de l'autopsie (209). Qui plus est, cette littérature implique des contraintes méthodologiques considérables et ses résultats sont difficilement interprétables et généralisables. En ce sens, le nombre d'autopsies au sein des échantillons s'élève tout au plus à 51 et la population schizophrène recrutée, âgée jusqu'à 74 ans, est hospitalisée au moment du décès, ou l'a été dans les 30 jours précédant celui-ci (176, 209). Or, une sémiologie psychotique active et, à tout le moins, une hospitalisation dans les 5 années précédant le décès ont été associées à un risque plus élevé de mortalité attribuable à des causes naturelles chez la population schizophrène (18, 213).

En somme, la littérature médicale actuelle se concentre sur l'exploration de l'association entre la mortalité et les antipsychotiques, dont la clozapine, selon des perspectives comparatives limitant l'appréciation et l'ampleur véritable de ce phénomène. En effet, plutôt que de s'intéresser spécifiquement à cette finalité, elle se centre à savoir si l'utilisation des antipsychotiques influence son incidence, et ce, en se référant à des appariements ne

correspondant généralement pas à la réalité clinique. Considérant que la littérature médicale démontre hors de tout doute que la population psychiatrique, notamment schizophrène, exposée à des antipsychotiques, dont la clozapine, démontre un taux de mortalité des plus élevés, entre autres ne pouvant être attribuable à aucune cause identifiable, la rareté des études portant sur le sujet est particulièrement surprenante.

2. OBJECTIFS ET HYPOTHÈSES

La principale cause de mortalité prématurée chez la population schizophrène est la maladie cardiovasculaire (214). Cependant, l'association entre l'utilisation de la clozapine et un risque plus élevé de mortalité cardiovasculaire n'est pas démontrée, et ce, même si plusieurs complications métaboliques lui sont particulièrement associées (89). En fait, certaines données semblent plutôt démontrer une association entre l'utilisation de la clozapine et une diminution globale de la mortalité d'origine accidentelle et naturelle (143). Néanmoins, actuellement, aucune littérature médicale ne se serait intéressée aux causes spécifiques de la mortalité prématurée auprès des utilisateurs de clozapine, ni aux facteurs de risque pouvant y être associés. Il en va de même quant à la mortalité subite, inattendue et d'origine indéterminée en ces mêmes circonstances.

L'objectif général de ce mémoire est l'exploration de la mortalité précoce associée à l'utilisation de la clozapine. Ses objectifs spécifiques sont l'exploration des causes ou des facteurs spécifiques de cette mortalité prématurée, notamment la mortalité subite, inattendue et d'origine indéterminée, et des caractéristiques de ces individus utilisateurs de clozapine au moment de leur décès.

La littérature médicale portant sur la mortalité précoce auprès des utilisateurs de clozapine est absente, ou à tout le moins contradictoire. En conséquence, aucune hypothèse ne peut être posée présentement. Qui plus est, l'état actuel des connaissances implique que le groupe contrôle potentiellement le plus significatif cliniquement ne peut être d'emblée établi. Néanmoins, l'un des objectifs de ce mémoire est également l'émission d'hypothèses, qui pourront être stipulées en fonction des résultats obtenus.

3. MÉTHODOLOGIE

3.1. APPROBATION, ENJEUX ÉTHIQUES ET CONFIDENTIALITÉ

Cette étude est réalisée avec l'approbation du Bureau du coroner en chef du Québec et il respecte l'encadrement juridique inhérent à une demande de permission de la consultation de dossiers de coroner à des fins de recherche scientifique auprès du Bureau du coroner en chef (215). Ainsi, l'obtention du consentement de l'individu décédé est évidemment impossible afin d'accéder à son dossier médical, mais la législation permet d'accéder aux dossiers complets du Bureau du coroner avec l'autorisation de celui-ci. Dans ce contexte, cet accès est encadré juridiquement pour assurer la confidentialité. En conséquence, l'obtention du consentement auprès du représentant du participant décédé pour ce faire n'est pas nécessaire.

Aussi, cette étude est réalisée avec l'approbation du Comité d'éthique de la recherche et du Comité d'évaluation scientifique de l'Institut universitaire en santé mentale de Montréal (IUSMM) et de l'Institut Philippe-Pinel de Montréal (IPPM). Cette approbation est renouvelée annuellement.

3.2. CONFIDENTIALITÉ

Le mécanisme prévu pour éviter un bris de confidentialité est la codification. Ainsi, aucun nom n'est retenu et le processus de la collecte des données, et sa conservation, sont dénominalisés. Par contre, la liste des numéros de l'avis du coroner et des dossiers médicaux est gardée afin de pouvoir vérifier, corroborer ou préciser certains éléments, au besoin. Cette liste est conservée séparément des données, et ce, le temps du projet. Il est prévu qu'elle sera détruite au moment de la publication de ces dernières. Les données sont conservées pendant une durée de sept ans au centre de recherche de l'IUSMM.

Les données recueillies concernant certaines mesures, notamment les mesures géographiques et temporelles, l'ont été de façon agglomérée, en considérant la région administrative, la densité populationnelle et le mois du décès. Cette procédure vise la limitation du risque d'identification indirecte des sujets par une association temporelle ou géographique dans le cadre d'une publication éventuelle.

L'entrée des données codifiées ne s'est faite que par une seule personne, celle portant le projet. Aussi, l'accès à la base de données entière ne se limite qu'à cette personne, au directeur et au co-directeur du projet. Finalement, les données dénominalisées informatisées sont protégées par un mot de passe.

3.3. POPULATION À L'ÉTUDE

La population à l'étude est constituée d'individus décédés prématurément et utilisateurs de clozapine au moment du décès. La définition de la mortalité prématurée implique, depuis quelques années, la survenue du décès avant l'âge de 70 ans. En effet, la limite supérieure de l'âge a été repoussée en raison de l'amélioration progressive de la qualité de vie et des soins médicaux au cours des dernières années, particulièrement au sein des pays développés, et celle-ci était auparavant établie à moins de 65 ans (216, 217). Cependant, il a été convenu que la limite supérieure de l'âge référant à la mortalité prématurée dans le cadre de ce projet serait inférieure à 65 ans, et ce, afin d'exclure la population gériatrique, pour qui une littérature médicale portant sur l'association entre la mortalité et les antipsychotiques existe déjà et lui est spécifique. Qui plus est, l'inclusion partielle de la population gériatrique limiterait vraisemblablement l'interprétation des résultats à la lumière de cette même littérature. Autrement, la cause du décès de la population à l'étude peut être d'origine naturelle, indéterminée ou accidentelle. Des critères d'inclusion et d'exclusion sont établis pour obtenir un échantillon représentatif de la population à l'étude et restreindre les biais potentiels.

- Critères d'inclusion :

- Le sujet est âgé entre 18 et 64 ans au moment du décès.
- Le décès est de cause naturelle, indéterminée ou accidentelle.
- Le sujet est utilisateur de clozapine au moment du décès, et ce, indépendamment de l'indication pour laquelle la clozapine est prescrite.

- Critères d'exclusion :

- Aucun.

3.4. RECRUTEMENT DE L'ÉCHANTILLON

L'échantillon est composé par l'ensemble des décès ayant été répertorié par le service des archives du Centre intégré universitaire de santé et de services sociaux (CIUSSS) de l'Est-de-l'Île-de-Montréal et de l'IPPM, ainsi que des décès ayant été signalés et investigués par le coroner depuis 2005. En vertu de la Loi sur la recherche des causes et des circonstances des décès, le médecin qui constate un décès dont il ne peut établir les causes probables, ou qui lui apparaît être survenu dans des circonstances obscures ou violentes, doit en aviser immédiatement un coroner ou un agent de la paix (215). De plus, cette loi stipule que le coroner doit être avisé si un décès survient dans une installation maintenue par un établissement au sens de la Loi sur les services de santé et les services sociaux (LSSSS) et qui exploite un centre de réadaptation, ou une installation maintenue par un établissement de santé et de services sociaux alors que la personne était sous garde. Il en va de même si le décès survient alors que la personne était prise en charge par une ressource de type familial au sens de la LSSSS. En ces circonstances, il est raisonnable de croire qu'une proportion importante des décès prématurés chez les utilisateurs de clozapine est signalée au coroner.

L'identification et le recrutement des participants ont été réalisés selon deux processus :

- Une révision des dossiers médicaux par le service des archives du CIUSSS de l'Est-de-l'Île-de-Montréal et de l'IPPM, et ce, en fonction des critères d'inclusion explicités précédemment.
- Une recherche des investigations du coroner dans le cadre desquelles l'analyse toxicologique post-mortem était positive pour la clozapine par le service de la coordination du soutien, de la recherche et des recommandations du Bureau du coroner.

3.5. DEVIS ET PROCESSUS DE COLLECTE DES DONNÉES

Le devis de ce projet est de type non expérimental, rétrospectif et descriptif par séries de cas.

La collecte des données a été réalisée par un processus de révision de tous les dossiers médicaux identifiés par le service des archives du CIUSSS de l'Est-de-l'Île-de-Montréal et de l'IPPM, et de tous les dossiers du Bureau du coroner identifiés par le service de la coordination du soutien, de la recherche et des recommandations du Bureau du coroner. Les données ont été relevées manuellement et colligées dans une grille de collecte, se trouvant ci-bas. Ensuite, elles ont été saisies dans le logiciel informatique *Excel* et extraites vers le logiciel informatique *IBM SPSS Statistics Version 25*.

GRILLE DE COLLECTE

Données administratives du rapport d'investigation du coroner	Numéro de dossier de l'avis du coroner	
	Date de l'avis du coroner	
Données en regard du décès	Lieu (région administrative et densité populationnelle)	Indéterminé : <input type="checkbox"/> Déterminé : <input type="checkbox"/> Lieu : _____
	Date (mois, année, saison)	Indéterminée : <input type="checkbox"/> Déterminée : <input type="checkbox"/> Présumée : <input type="checkbox"/> Date : _____
	Heure	Indéterminée : <input type="checkbox"/> Déterminée : <input type="checkbox"/> Présumée : <input type="checkbox"/> Heure : _____
Données identificatoires de l'individu décédé	Date de naissance (an-mois-jour)	
	Genre	Homme <input type="checkbox"/> Femme <input type="checkbox"/>
Antécédents psychiatriques	<u>Diagnostic et codification</u> <div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div style="width: 60%;"> - Schizophrénie (code 1) - Trouble schizo-affectif (code 2) - Trouble bipolaire (code 3) - Toxicomanie (code 4) - Retard mental (code 5) </div> <div style="width: 35%;"> Absent <input type="checkbox"/> Présent <input type="checkbox"/> Absent <input type="checkbox"/> Présent <input type="checkbox"/> Absent <input type="checkbox"/> Présent <input type="checkbox"/> Absent <input type="checkbox"/> Présent <input type="checkbox"/> Absent <input type="checkbox"/> Présent <input type="checkbox"/> </div> </div>	

	- Trouble du spectre de l'autisme (code 6) Absent <input type="checkbox"/> Présent <input type="checkbox"/> - Autres (code 7) Absent <input type="checkbox"/> Présent <input type="checkbox"/> Spécifier : _____	
Toxicomanie	<u>Substance : diagnostic actif ou en rémission au moment du décès, absence ou présence de la substance au bilan toxicologique post mortem</u> - Tabagisme Actif <input type="checkbox"/> Rémission <input type="checkbox"/> Absence toxicologique <input type="checkbox"/> Présence toxicologique <input type="checkbox"/> - Alcool Actif <input type="checkbox"/> Rémission <input type="checkbox"/> Absence toxicologique <input type="checkbox"/> Présence toxicologique <input type="checkbox"/> - Cannabis Actif <input type="checkbox"/> Rémission <input type="checkbox"/> Absence toxicologique <input type="checkbox"/> Présence toxicologique <input type="checkbox"/> - Amphétamines Actif <input type="checkbox"/> Rémission <input type="checkbox"/> Absence toxicologique <input type="checkbox"/> Présence toxicologique <input type="checkbox"/> - Cocaïne Actif <input type="checkbox"/> Rémission <input type="checkbox"/> Absence toxicologique <input type="checkbox"/> Présence toxicologique <input type="checkbox"/> - Autre substance Spécifier : _____ Actif <input type="checkbox"/> Rémission <input type="checkbox"/> Absence toxicologique <input type="checkbox"/> Présence toxicologique <input type="checkbox"/>	
Causalité du décès	Cause probable, selon le rapport d'investigation du coroner	Naturelle <input type="checkbox"/> Accidentelle <input type="checkbox"/> Cause : _____
	Conclusion du rapport d'investigation du coroner	
	<u>Origine cardiaque</u> Confirmée <input type="checkbox"/> Infirmée <input type="checkbox"/> - Arythmie Confirmée <input type="checkbox"/> Infirmée <input type="checkbox"/> - Infarctus du myocarde Confirmé <input type="checkbox"/> Infirmé <input type="checkbox"/> - Maladie cardiaque athérosclérotique Confirmée <input type="checkbox"/> Infirmée <input type="checkbox"/> - Cardiomyopathie non ischémique Confirmée <input type="checkbox"/> Infirmée <input type="checkbox"/> *Spécifier le type : _____ - Insuffisance myocardique aigue Confirmée <input type="checkbox"/> Infirmée <input type="checkbox"/> - Origine cardiaque autre Confirmée <input type="checkbox"/> Infirmée <input type="checkbox"/> *Spécifier : _____	

	<u>Origine pulmonaire</u> Confirmée <input type="checkbox"/> Infirmée <input type="checkbox"/> - Embolie pulmonaire Confirmée <input type="checkbox"/> Infirmée <input type="checkbox"/> - Œdème aigu pulmonaire Confirmé <input type="checkbox"/> Infirmé <input type="checkbox"/> - Pneumonie Confirmée <input type="checkbox"/> Infirmée <input type="checkbox"/> - Origine pulmonaire autre Confirmée <input type="checkbox"/> Infirmée <input type="checkbox"/> *Spécifier : _____				
	<u>Origine autre</u> Confirmée <input type="checkbox"/> Infirmée <input type="checkbox"/> *Spécifier : _____				
	<u>Origine indéterminée</u> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> *Spécifier : _____				
	Observations à l'autopsie <u>confirmant</u> la cause supposée de décès :				
	Observations à l'autopsie <u>réfutant</u> des causes autres de décès :				
	<table border="1" style="width: 100%;"> <tr> <td style="width: 50%;">Fiabilité estimée de la cause de décès supposée</td> <td style="width: 50%; text-align: center;"> 1 2 3 4 5 (improbable à assurément) </td> </tr> <tr> <td>Canicule présente dans les 48 heures avant le décès</td> <td style="text-align: center;"> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> </td> </tr> </table>		Fiabilité estimée de la cause de décès supposée	1 2 3 4 5 (improbable à assurément)	Canicule présente dans les 48 heures avant le décès
Fiabilité estimée de la cause de décès supposée	1 2 3 4 5 (improbable à assurément)				
Canicule présente dans les 48 heures avant le décès	Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>				
Antécédents médicaux	<u>Antécédents cardiaques et facteurs de risque vasculaire :</u> - Maladie cardiaque athérosclérotique Absente <input type="checkbox"/> Présente <input type="checkbox"/> - Infarctus du myocarde dans la dernière année *Date : _____ Absent <input type="checkbox"/> Présent <input type="checkbox"/> - Cardiopathie non ischémique Absente <input type="checkbox"/> Présente <input type="checkbox"/> *Spécifier : _____ - Hypertension artérielle Absente <input type="checkbox"/> Présente <input type="checkbox"/> *Valeur la plus récente : _____ Date : _____ - Dyslipidémie Absente <input type="checkbox"/> Présente <input type="checkbox"/> *Bilan le plus récent : Normal <input type="checkbox"/> Anormal <input type="checkbox"/> *Valeur la plus récente : _____ *Date : _____ - Diabète mellitus Absent <input type="checkbox"/> Présent <input type="checkbox"/> *Bilan le plus récent : Normal <input type="checkbox"/> Anormal <input type="checkbox"/> *Valeur la plus récente : _____ *Date : _____				

	- Rythme cardiaque le plus récent Absent <input type="checkbox"/> Présent <input type="checkbox"/> *Valeur la plus récente : _____ Date : _____	
	- Électrocardiogramme le plus récent Normal <input type="checkbox"/> Anormal <input type="checkbox"/> *Anomalie : _____ *Valeur du QTc : _____ Date : _____	
	- Antécédent cardiaque autre Absent <input type="checkbox"/> Présent <input type="checkbox"/> *Spécifier : _____	
	<u>Antécédents pulmonaires :</u> - Embolie pulmonaire Absente <input type="checkbox"/> Présente <input type="checkbox"/> - Maladie pulmonaire obstructive chronique Absente <input type="checkbox"/> Présente <input type="checkbox"/> - Syndrome d'apnées-hypopnées du sommeil Absent <input type="checkbox"/> Présent <input type="checkbox"/> - Antécédent pulmonaire autre Absent <input type="checkbox"/> Présent <input type="checkbox"/> *Spécifier : _____	
	<u>Antécédents neurologiques :</u> - Épilepsie Absent <input type="checkbox"/> Présent <input type="checkbox"/> - Accident cérébrovasculaire Absent <input type="checkbox"/> Présent <input type="checkbox"/> - Antécédent neurologique autre Absent <input type="checkbox"/> Présent <input type="checkbox"/> *Spécifier : _____	
Données morphologiques	<u>Antécédents médicaux autres :</u> Absent <input type="checkbox"/> Présent <input type="checkbox"/> *Spécifier : _____ *Spécifier : _____ *Spécifier : _____ *Spécifier : _____ *Spécifier : _____	
	Taille la plus récente	Valeur : _____ Date de la mesure : _____
	Poids le plus récent	Valeur : _____ Date de la mesure : _____
	Indice de masse corporelle le plus récent	Valeur : _____ Date de la mesure : _____

Analyses hématologiques et biochimiques	Valeurs de la formule sanguine complète, la plus récente		Globules blancs : _____ Hémoglobine : _____ Plaquettes : _____ Éosinophiles : _____
	Valeurs du dosage des électrolytiques, le plus récent		Na : _____ K : _____ Cl : _____ Date de la mesure : _____
	Valeurs du dosage des enzymes hépatiques, le plus récent		ALT : _____ Autre enzyme (spécifier) : _____ Date de la mesure : _____
	Valeurs de dosages métaboliques autres, les plus récents		Ca : _____ Mg : _____ Autre (spécifier) : _____ Date de la mesure : _____
	Valeurs des dosages de la clozapine		Clozapine : _____ Nor-Clozapine : _____ Dosage prescrit : _____ Date de la mesure : _____
Clozapine	Dernière modification de la posologie		Nature de la modification : _____ Date : _____
	Temps depuis l'introduction		Date : _____

Profil pharmacologique							
#	Nom du médicament	Dosage	Voie d'administration	Fréquence	Moment de la prise	Nature et date de la dernière modification de la posologie (vérification minimale dans les deux dernières semaines)	Présence, absence ou non recherche de la substance au bilan toxicologique post mortem
1						Nature : _____ Date : _____	Présence <input type="checkbox"/> Absence <input type="checkbox"/> Non recherche <input type="checkbox"/>
2						Nature : _____ Date : _____	Présence <input type="checkbox"/> Absence <input type="checkbox"/> Non recherche <input type="checkbox"/>
...						Nature : _____ Date : _____	Présence <input type="checkbox"/> Absence <input type="checkbox"/> Non recherche <input type="checkbox"/>

3.6. VARIABLES À L'ÉTUDE

Les données relevées lors de la collecte ont permis l'opérationnalisation de celles-ci en variables. Les variables retenues dans le cadre de ce projet aspirent à définir et à caractériser la population se composant d'individus décédés prématurément alors qu'ils étaient utilisateurs de clozapine. Plusieurs de ces variables sont des variables retenues dans le cadre d'études s'intéressant à la population schizophrène, ainsi que retrouvées dans la littérature médicale en lien avec la mortalité précoce. Les variables ont été établies en fonction d'indicateurs sociodémographiques, cliniques, paracliniques et pharmacologiques, en particulier relativement à la clozapine, associés à ces thématiques de recherche. Également, d'autres variables ont été définies en lien avec la mortalité précoce, notamment quant aux circonstances du décès, son origine et sa cause, de même que concernant les investigations post-mortem, le cas échéant, entre autres l'analyse toxicologique et l'autopsie.

Variables sociodémographiques

- Âge au moment du décès
- Sexe
- Lieu du décès
- Densité populationnelle de la localité où le décès est constaté

Variables en lien avec les éléments temporels du décès :

- Date du décès
- Semestre du décès
- Heure du décès
- Plage horaire du décès
- Canicule ante mortem

Variables en lien avec le diagnostic psychiatrique principal et ses comorbidités

- Diagnostic psychiatrique principal
- Comorbidité psychiatrique associée, notamment le trouble de l'usage d'une substance et le résultat de l'analyse toxicologique post mortem en ce sens, le cas échéant

Variables en lien avec la cause et l'origine du décès, et l'autopsie

- Cause du décès
- Origine du décès, selon le coroner ou le corpus médical
- Origine du décès, selon l'autopsie
- Trouvailles morphologiques, ou histologiques, de nature pathologique relevées à l'autopsie, mais non associées à l'origine, ou à la cause, du décès

Variables en lien avec les antécédents médicaux

- Antécédents cardiaques et facteurs de risque vasculaire
 - Maladie cardiaque athérosclérotique, entre autres un infarctus du myocarde dans les 12 mois ante mortem
 - Antécédent ou condition cardiaque autre
 - Tabagisme actif
 - Données morphologiques
 - Rythme cardiaque au repos
 - Hypertension artérielle et valeurs de la tension artérielle la plus récente
 - Dyslipidémie et valeurs du bilan lipidique le plus récent
 - Diabète mellitus et valeur de l'indice glycémique le plus récent
 - ECG, dont les anomalies retrouvées à celui-ci, le cas échéant, et la valeur de l'intervalle QTc
- Antécédents médicaux autres que de nature cardiovasculaire, notamment pulmonaire et neurologique
- Investigations paracliniques
 - Valeurs du bilan hématologique le plus récent
 - Valeurs du bilan électrolytique le plus récent

- Valeurs du bilan biochimique le plus récent

Variables en lien avec le profil pharmacologique

- Clozapine, antipsychotiques typiques et atypiques
 - Nature et nombre d'antipsychotiques différents prescrits au moment de la survenue du décès
 - Posologie administrée au coucher et posologie totale quotidienne, notamment en équivalence olanzapine, selon la méthode *defined daily doses* (218)
 - Voie d'administration
 - Valeur de la clozapinémie la plus récente
 - Temps depuis l'instauration de la clozapine
 - Modification de la posologie de la clozapine dans les deux semaines ante mortem
- Psychotropes, excluant les antipsychotiques
 - Nature et nombre de psychotropes autres que les antipsychotiques prescrits, notamment les antidépresseurs, le lithium, les antiépileptiques, les benzodiazépines, les barbituriques et les hypnotiques
- Médicaments, excluant les antipsychotiques et les psychotropes
 - Nature et nombre de médicaments autres que les antipsychotiques et les psychotropes prescrits, notamment les antihypertenseurs, les hypolipémiants et les hypoglycémiants

3.7. DONNÉES MANQUANTES

Lors du processus de la collecte des données, le service des archives du CIUSSS de l'Est-de-l'Île-de-Montréal et de l'IPPM, ou le service de la coordination du soutien, de la recherche et des recommandations du Bureau du coroner a été interpellé afin de vérifier et de valider que les données manquantes l'étaient effectivement.

3.8. ANALYSES STATISTIQUES

Les données ont été analysées par des techniques descriptives. Les analyses statistiques et les résultats de ce projet impliquent des fréquences de la distribution pour les variables catégoriques et des moyennes accompagnées de leur écart-type pour les variables continues. Également, certaines variables catégoriques et continues ont été analysées, respectivement, par le recours au test du khi carré et au test t pour échantillons indépendants.

L'analyse descriptive a été retenue en raison de l'état actuel de la littérature médicale portant sur la mortalité précoce auprès des utilisateurs de clozapine.

Les analyses statistiques ont été réalisées via le logiciel informatique *IBM SPSS Statistics* Version 25.

4. RÉSULTATS

4.1. TAILLE DE L'ÉCHANTILLON

L'échantillon est constitué de 100 participants, dont certains ont été identifiés à la fois par le service des archives du CIUSSS de l'Est-de-l'Île-de-Montréal et de l'IPPM, et par celui de la coordination du soutien, de la recherche et des recommandations du Bureau du coroner. La majorité de l'échantillon a fait l'objet d'une investigation du coroner (n = 84; 84,0%) et d'une autopsie (n = 67; 67,0%). La figure 1 (p. 61) détaille la répartition de l'échantillon selon la complétion, ou non, d'une autopsie, la détermination, ou non, de l'origine du décès et la nature établie de sa cause. Il est à mentionner que la cause de l'un des décès demeure inconnue pour le moment, car la conclusion de l'autopsie n'a pu nous être communiquée, l'investigation du coroner étant toujours en cours.

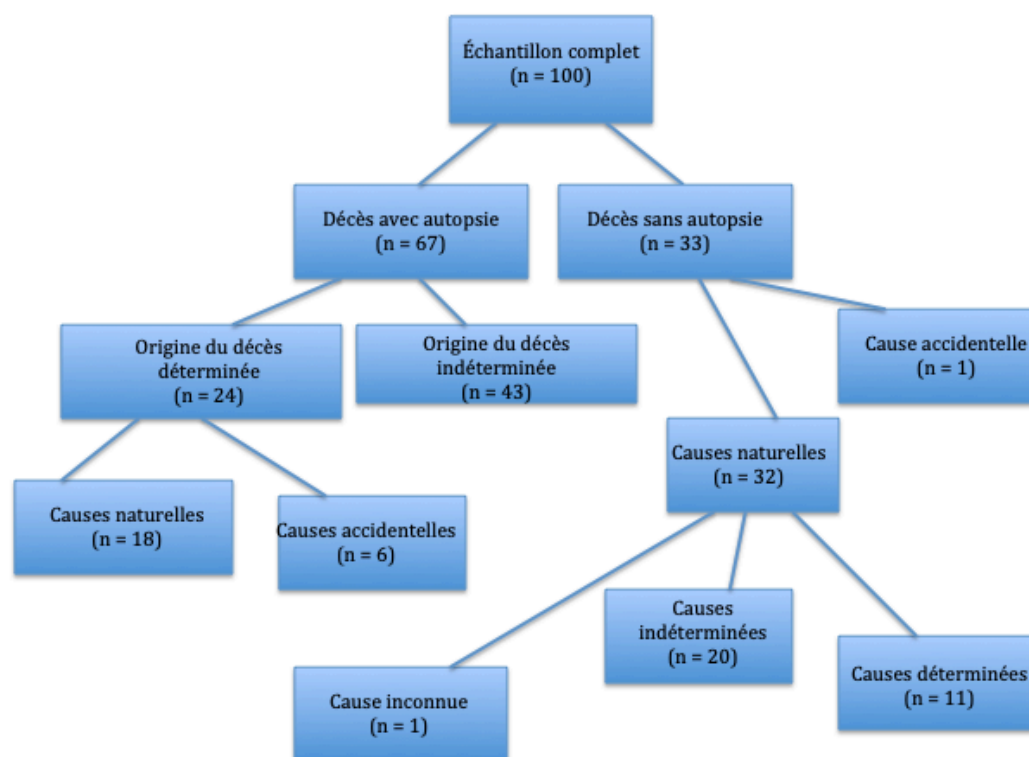


FIGURE 1 : RÉPARTITION DE L'ÉCHANTILLON SELON LA COMPLÉTION D'UNE AUTOPSIE, LA DÉTERMINATION DE L'ORIGINE DU DÉCÈS ET LA NATURE DE SA CAUSE

4.2. CARACTÉRISATION SOCIODÉMOGRAPHIQUE ET PSYCHIATRIQUE DE L'ÉCHANTILLON

Le Tableau 1 (p. 63) détaille les caractéristiques sociodémographiques et psychiatriques de l'échantillon complet et celles du sous-groupe composé des participants pour lesquels une autopsie a été réalisée. Les participants sont majoritairement des hommes. Ceux-ci sont âgés entre 25 et 64 ans, et l'âge moyen au moment du décès est de 47,4 ans et 45,9 ans au sein de l'échantillon complet et du sous-groupe avec autopsie, respectivement. La plupart des participants présentent un diagnostic psychiatrique principal de schizophrénie (n = 71; 78,0% et n = 49; 83,1% au sein de l'échantillon complet et du sous-groupe avec autopsie, respectivement). Plusieurs éprouvent au moins une comorbidité psychiatrique associée (n = 31; 34,1% et n = 25; 42,4% au sein de l'échantillon complet et du sous-groupe avec autopsie, respectivement). Le trouble lié à une substance, actif ou en rémission, est la comorbidité la plus fréquente, étant relevé chez près du tiers des participants. Les substances d'abus les plus courantes sont l'alcool et le cannabis, et celles-ci sont également les substances d'abus les plus fréquemment retrouvées à l'analyse toxicologique post-mortem.

**TABLEAU 1 : CARACTÉRISTIQUES SOCIODÉMOGRAPHIQUES ET PSYCHIATRIQUES DE
L'ÉCHANTILLON**

	Échantillon complet n = 100(%)^a moyenne (+/-écart-type)	Sous-groupe avec autopsie n = 67(%)^a moyenne (+/-écart-type)
CARACTÉRISTIQUES SOCIODÉMOGRAPHIQUES		
Âge moyen au moment du décès (années)	47,4(+/-9,1)	45,9(+/-9,7)
Genre		
Homme	63(63,0)	45(67,2)
Femme	37(37,0)	22(32,8)
CARACTÉRISTIQUES PSYCHIATRIQUES		
Diagnostic psychiatrique principal		
Schizophrénie	71(78,0)	49(83,1)
Trouble schizo-affectif	12(13,2)	6(10,2)
Autre diagnostic psychiatrique principal	8(8,8)	4(6,8)
Comorbidités psychiatriques associées	31(34,1)	25(42,4)
Trouble de l'usage d'une ou de plusieurs substances, actif ou en rémission	28(30,4)	18(30,0)
TLU alcool, actif/en rémission	8(8,0)/10(10,0)	5(7,5)/5(7,5)
Analyse toxicologique post mortem positive pour l'alcool	9(11,8)	6(9,5)
TLU cannabis actif/en rémission	6(6,0)/8(8,0)	5(7,5)/5(7,5)
Analyse toxicologique post mortem positive pour le cannabis	3(3,9)	3(4,7)
TLU amphétamines actif/en rémission	4(4,0)/1(1,0)	4(6,0)/1(1,5)
Analyse toxicologique post mortem positive pour les amphétamines	2(2,6)	2(3,1)
TLU cocaïne actif/en rémission	3(3,0)/6(6,0)	2(3,0)/3(4,5)
Analyse toxicologique post mortem positive pour la cocaïne	1(1,3)	0(0)
TLU autres substances, actif/en rémission	3(3,0)/2(2,0)	3(4,5)/2(3,0)
Analyse toxicologique post mortem positive pour d'autres substances	1(1,3)	1(1,6)
Comorbidités troubles de la personnalité	10(10,0)	6(9,0)
Comorbidités troubles anxieux, dont le TOC	10(10,0)	8(11,9)
Comorbidités thymiques	2(2,0)	2(3,0)

^aCertaines données étaient manquantes au sein de l'échantillon complet et du sous-groupe avec autopsie, et les valeurs en pourcentage ont ainsi été calculées en fonction du n pour lequel les données étaient disponibles; TLU = Trouble lié à une substance; TOC = Trouble obsessionnel-compulsif.

4.3. CARACTÉRISATION DE LA CAUSE, DE L'ORIGINE ET DES CIRCONSTANCES DU DÉCÈS DE L'ÉCHANTILLON

Le Tableau 2 (p. 65 et 66) présente les caractéristiques de la cause, de l'origine et des circonstances du décès de l'échantillon complet et du sous-groupe composé des participants pour lesquels une autopsie a été réalisée.

Le décès de la grande majorité des participants est imputable à une cause naturelle et, ainsi, une cause accidentelle est invoquée dans moins de 10% des décès. Lorsque le décès est attribuable à une cause naturelle et que son origine peut être déterminée, le plus souvent, celle-ci est d'origine

- pulmonaire (n = 11/29; 37,9% et n = 10/18; 55,6% au sein de l'échantillon complet et du sous-groupe avec autopsie, respectivement),
- oncologique (n = 9/29; 31,0% et n = 0/18; 0,0% au sein de l'échantillon complet et du sous-groupe avec autopsie, respectivement)
- ou cardiaque (n = 6/29; 20,7% et n = 6/18; 33,3% au sein de l'échantillon complet et du sous-groupe avec autopsie, respectivement).

Toutefois, l'origine exacte du décès demeure fréquemment indéterminée tant auprès du coroner investigateur et du corpus médical (n = 63; 63,0%), que du pathologiste (n = 43; 64,2%).

Les participants décèdent très majoritairement dans leur milieu de vie (n = 75; 75,8% et n = 53; 79,1% au sein de l'échantillon complet et du sous-groupe avec autopsie, respectivement). Celui-ci est souvent un milieu de vie non protégé (n = 47; 47,5% et n = 36; 53,7% au sein de l'échantillon complet et du sous-groupe avec autopsie, respectivement), qui se trouve au sein d'une localité impliquant la plus forte densité populationnelle. Donc, il est inhabituel qu'un décès se produise au sein d'une unité hospitalière médicale ou psychiatrique. L'investigation des circonstances temporelles du décès indique que la date de celui-ci est généralement

déterminée et que les semestres concernés diffèrent peu. L'heure du décès est souvent jugée indéterminée, car elle ne peut être précisée avec exactitude. Toutefois, des indices permettent souvent de déterminer la plage horaire dans le cadre de laquelle s'inscrit l'heure du décès, notamment lorsqu'un tiers témoigne d'un contact direct ou indirect avec le participant tard en soirée et que son décès est constaté au cours des quelques heures suivantes. En considérant la présence de tels indices, il peut être avancé que la majorité des décès se produisent entre 22 h 00 et 06 h 00 (n = 44; 57,1% et n = 32; 55,2% au sein de l'échantillon complet et du sous-groupe avec autopsie, respectivement).

TABEAU 2 : CARACTÉRISTIQUES DE LA CAUSE, DE L'ORIGINE ET DES CIRCONSTANCES DU DÉCÈS DE L'ÉCHANTILLON

	Échantillon complet n = 100(%)^a	Sous-groupe avec autopsie n = 67(%)^a
CAUSE DU DÉCÈS		
Cause naturelle	93(93,0)	61(91,0)
Cause accidentelle	7(7,0)	6(9,0)
ORIGINE DU DÉCÈS^b		
Origine indéterminée	63(63,0)	43(64,2)
Origine déterminée	36(36,0)	24(35,8)
Cause naturelle	29/36(80,6)	18/24(75,0)
Origine oncologique	9/29(31,0)	0/18(0,0)
Origine pulmonaire	11/29(37,9)	10/18(55,6)
Pneumonie	8/11(72,7)	7/10(70,0)
Embolie pulmonaire	3/11(27,3)	3/10(30,0)
Origine cardiaque	6/29(20,7)	6/18(33,3)
Infarctus du myocarde	3/6(50,0)	3/6(50,0)
Cardiomyopathie non ischémique	2/6(33,3)	2/6(33,3)
Myocardite	1/6(16,7)	1/6(16,67)
Origine naturelle autre	3/29(10,3)	2/18(11,1)
Cause accidentelle	7/36(19,4)	6/24(25,0)
Cause accidentelle intentionnelle	1/7(14,3)	1/6(16,7)
Cause accidentelle non intentionnelle ^c	6/7(85,7)	5/6(83,3)
Origine inconnue	1(1,0)	0(0,0)

TABLEAU 2 : CARACTÉRISTIQUES DE LA CAUSE, DE L'ORIGINE ET DES CIRCONSTANCES DU DÉCÈS DE L'ÉCHANTILLON (SUITE)

	Échantillon complet n = 100(%)^a	Sous-groupe avec autopsie n = 67(%)^a
CIRCONSTANCES DU DÉCÈS		
Localisation du décès		
Milieu de vie non protégé	47(47,5)	36(53,7)
Milieu de vie protégé	28(28,3)	17(25,4)
Unité hospitalière médicale	10(10,1)	3(4,5)
Unité hospitalière psychiatrique	8(8,1)	6(9,0)
Environnement extérieur	6(6,1)	5(7,5)
Densité populationnelle		
< 10 000	9(9,0)	6(9,0)
10 000 à < 50000	14(14,0)	12(17,9)
50 000 à < 100 000	7(7,0)	6(9,0)
≥ 100 000	70(70,0)	43(64,2)
Date du décès		
Date déterminée	84(84,0)	56(83,6)
Date indéterminée	2(2,0)	2(3,0)
Date présumée	14(14,0)	9(13,4)
Semestre du décès		
Janvier, février, mars	30(30,0)	19(28,4)
Avril, mai, juin	20(20,0)	16(23,9)
Juillet, août, septembre	27(27,0)	18(26,9)
Octobre, novembre, décembre	23(23,0)	14(21,0)
Plage horaire de l'heure du décès		
22:00 à 06:00	44(57,1)	32(55,2)
06:00 à 14:00	15(19,5)	12(20,7)
14:00 à 22:00	18(23,4)	14(24,1)
Présence d'une canicule dans les 48 heures précédant le décès	6(6,6)	5(8,3)

^aCertaines données étaient manquantes au sein de l'échantillon complet et du sous-groupe avec autopsie, et les valeurs en pourcentage ont ainsi été calculées en fonction du n pour lequel les données étaient disponibles; ^bL'origine du décès réfère à celle identifiée par le coroner investigateur, le corps médical ou le pathologiste lors de l'autopsie, le cas échéant; ^cUne origine accidentelle non intentionnelle réfère notamment à la noyade, l'homicide ou l'accident routier.

4.4. ANTÉCÉDENTS MÉDICAUX DES PARTICIPANTS

Le tableau 3 (p. 69 et 70) détaille les antécédents médicaux des participants.

4.4.1. ANTÉCÉDENTS CARDIAQUES ET FACTEURS DE RISQUE CARDIOVASCULAIRE DES PARTICIPANTS

Le dossier médical de la très grande majorité des participants dénote de l'absence d'une MCAS ou de tout autre antécédent cardiaque, de même que d'un IDM dans les douze mois précédant le décès. Le tabagisme actif est pratiquement la norme et l'obésité est usuelle. Une dyslipidémie (DLPD), une hypertension artérielle (HTA) et un diabète mellitus (DM) sont relevés chez plus du quart, voire le tiers, des participants. Les valeurs les plus récentes de la tension artérielle impliquent très couramment un risque modéré ou élevé, alors que la perturbation du bilan lipidique et de l'indice glycémique n'est pas inhabituelle. Le rythme cardiaque au repos le plus récent correspond à de la tachycardie chez près de la moitié des participants. Lorsqu'un ECG est retrouvé au dossier médical, il est habituellement anormal et les anomalies les plus fréquemment observées réfèrent à un trouble de la conduction ou du rythme, et ce, malgré une valeur de l'intervalle QTc généralement inférieure à 470 ms.

4.4.2. ANTÉCÉDENTS MÉDICAUX AUTRES DES PARTICIPANTS

D'autres antécédents médicaux sont fréquemment documentés auprès des participants. Les antécédents pulmonaires sont communs, notamment la MPOC. Les antécédents neurologiques ne sont pas inhabituels et de l'épilepsie, ou des épisodes convulsifs associés à la prise de la clozapine, sont relevés chez 3,0% des participants. Les antécédents gastro-entérologiques, comme le reflux gastro-oesophagien, et les antécédents endocriniens, comme l'hypothyroïdie, sont également courants.

4.4.3. ANTÉCÉDENTS MÉDICAUX NON CONNUS PRÉCÉDEMMENT AU DÉCÈS DES PARTICIPANTS

Certaines trouvailles, non associées à l'origine du décès, sont plus fréquemment relevées à l'autopsie. Celles-ci correspondent à des antécédents médicaux, qui n'étaient pas connus jusqu'à cette investigation. Les pathologies les plus couramment documentées sont la MCAS modérée ou sévère et l'hypertrophie cardiaque, associée ou non à la cardiomyopathie non ischémique, étant relevées lors d'un peu moins de la moitié et du quart des autopsies, respectivement.

TABLEAU 3 : ANTÉCÉDENTS MÉDICAUX DE L'ÉCHANTILLON

	Échantillon complet n = 100(%)^a moyenne (+/-écart-type)	Sous-groupe avec autopsie n = 67(%)^a moyenne (+/-écart-type)
ANTÉCÉDENTS CARDIAQUES		
Antécédents de MCAS	5(5,1)	2(3,0)
Antécédents d'un IDM 12 mois avant le décès	1(1,0)	1(1,5)
Antécédents cardiaques autres	9(9,1)	7(10,4)
FACTEURS DE RISQUE CARDIOVASCULAIRE		
Tabagisme actif	55(79,7)	35(83,3)
Données morphologiques		
Poids insuffisant	1(1,4)	1(2,2)
Poids normal	9(12,2)	5(10,9)
Excès de poids ^b	19(25,7)	12(26,1)
Obésité ^c	45(60,8)	28(60,9)
Hypertension artérielle		
Diagnostic documenté d'une hypertension artérielle	30(31,9)	18(28,6)
Risque associé aux valeurs de la tension artérielle les plus récentes		
Risque faible		
Risque modéré ou élevé	15(30,0)	7(25,0)
Dyslipidémie	35(70,0)	21(75,0)
Diagnostic documenté d'une dyslipidémie		
Fréquence d'une perturbation au bilan lipidique le plus récent	35(37,6)	16(25,8)
	17(42,5)	8(44,4)
Diabète mellitus		
Diagnostic documenté d'un diabète mellitus		
Fréquence d'une perturbation de l'indice glycémique le plus récent	29(29,9)	16(24,6)
	18(36,0)	10(38,5)
Rythme cardiaque au repos le plus récent		
60 à < 100 bpm		
≥ 100 bpm	22(44,9)	14(51,9)
ECG	27(55,1)	13(48,1)
Fréquence d'un ECG anormal		
Anomalie ischémique ancienne et/ou de date indéterminée	26(60,5)	15(62,5)
Anomalie de la conduction	2(7,7)	1(6,7)
Anomalie du rythme	18(69,2)	12(80,0)
Anomalie morphologique	9(34,6)	4(26,7)
Valeur de l'intervalle QTc égale ou supérieure à 470 ms	3(11,5)	3(20,0)
	9(22,5)	6(27,3)
Période écoulée entre la passation de l'ECG et le décès (mois)	28,7(+/-37,4)	28,8(+/-39,1)

TABLEAU 3 : ANTÉCÉDENTS MÉDICAUX DE L'ÉCHANTILLON (SUITE)

	Échantillon complet n = 100(%)^a	Sous groupe avec autopsie n = 67(%)^a
ANTÉCÉDENTS MÉDICAUX AUTRES		
Antécédents pulmonaires		
Antécédents de MPOC	26(26,0)	16(23,9)
Antécédents de SAHS	7(7,0)	5(7,5)
Antécédents d'évènements thromboemboliques pulmonaires	4(4,0)	1(1,5)
Antécédents pulmonaires autres	1(1,0)	0(0,0)
Antécédents neurologiques		
Antécédents d'épilepsie ou de convulsions associées à la clozapine	3(3,0)	2(3,0)
Antécédents neurologiques autres	12(12,0)	7(10,5)
Antécédents médicaux autres		
Antécédents gastro-entérologiques	18(18,0)	14(20,9)
Antécédents endocriniens	14(14,0)	7(10,4)
Antécédents oncologiques	10(10,0)	0(0)
Antécédents hématologiques	8(8,0)	4(6,0)
Antécédents néphrologiques	6(6,0)	1(1,5)
ANTÉCÉDENTS MÉDICAUX NON CONNUS PRÉCÉDEMMENT AU DÉCÈS		
MCAS		
MCAS légère		9(13,4)
MCAS modérée ou sévère		30(44,8)
Hypertrophie cardiaque		
Hypertrophie associée ou non à une cardiomyopathie hypertrophique ou dilatée		15(22,4)
IDM		
IDM aigu et/ou subaigu ^d		3(4,5)
IDM subrécent ^e ou ancien		1(1,5)
Pathologie pulmonaire		13(19,4)
Pathologie infectieuse ou inflammatoire		11(16,5)

^aCertaines données étaient manquantes au sein de l'échantillon complet et du sous-groupe avec autopsie, et les valeurs en pourcentage ont ainsi été calculées en fonction du n pour lequel les données étaient disponibles; ^bUn excès de poids est défini comme un indice de masse corporelle se situant entre 25 et 30; ^cUne obésité est définie comme un indice de masse corporelle étant supérieur à 30; ^dUn IDM est considéré aigu et/ou subaigu s'il s'est produit dans les 7 jours ante mortem; ^eUn IDM est considéré subrécent s'il s'est produit dans les 2 à 4 semaines ante mortem; MCAS = Maladie cardiaque athérosclérotique; IDM = Infarctus du myocarde; bpm = Battements par minute; ECG = Électrocardiogramme; ms = Millisecondes; MPOC = Maladie pulmonaire obstructive chronique; SAHS = Syndrome d'apnées-hypopnées du sommeil.

4.5. INVESTIGATIONS PARACLINIQUES DE L'ÉCHANTILLON

Certaines anomalies aux bilans hématologique, électrolytique et biochimique sont plus fréquentes (Tableau 4, p. 71). Une leucocytose et une anémie sont notées auprès d'un peu plus du tiers des participants, mais une perturbation des éosinophiles est rare. Autrement, les anomalies les plus courantes concernent la fonction rénale, les dosages du magnésium et du potassium.

TABEAU 4 : INVESTIGATIONS PARACLINIQUES DE L'ÉCHANTILLON

	Valeurs anormalement élevées Échantillon complet/Sous groupe avec autopsie n = 100(%) ^a / n = 67(%) ^a	Valeurs anormalement basses Échantillon complet/Sous groupe avec autopsie n = 100(%) ^a / n = 67(%) ^a
Bilan hématologique		
Globules blancs	18(36,0)/9(34,6)	2(4,0)/0(0)
Hémoglobine	0(0,0)/0(0)	17(34,7)/6(24,0)
Plaquettes	4(8,2)/1(4,0)	2(4,1)/2(8,0)
Éosinophiles	1(2,2)/0(0)	1(2,2)/1(4,5)
Bilan électrolytique		
Sodium	1(2,3)/1(4,8)	3(7,0)/2(9,5)
Potassium	5(11,1)/2(9,1)	2(4,4)/0(0)
Bilan biochimique		
Calcium	1(4,3)/1(7,7)	3(13,0)/2(15,4)
Magnésium	7(16,7)/4(17,4)	0(0)/0(0)
	Valeurs anormales Échantillon complet/Sous groupe avec autopsie n = 100(%)^a/n = 67(%)^a	
Bilan hépatique et rénal		
Fonction hépatique	3(7,1)/3(14,3)	
Fonction rénale	7(16,7)/3(15,0)	

^aCertaines données étaient manquantes au sein de l'échantillon complet et du sous-groupe avec autopsie, et les valeurs en pourcentage ont ainsi été calculées en fonction du n pour lequel les données étaient disponibles.

4.6. PROFIL PHARMACOLOGIQUE DE L'ÉCHANTILLON

Le tableau 5 (p. 72) présente les résultats en lien avec la clozapine et le tableau 6 (p. 75 et 76) détaille les résultats en lien avec le profil pharmacologique de l'échantillon.

4.6.1. RÉSULTATS EN LIEN AVEC LA CLOZAPINE

De façon générale, les participants ne sont pas nouvellement des utilisateurs de clozapine. En effet, la clozapine est introduite plus de 4 ans avant le décès et une modification de sa posologie dans les deux semaines avant le décès est inhabituelle. Sa posologie totale quotidienne prescrite se situe dans la fourchette thérapeutique inférieure de sa monographie (moyenne de 318,0 mg et de 316,5 mg au sein de l'échantillon complet et du sous-groupe avec autopsie, respectivement). L'essentiel de sa posologie, voire son entièreté, est administrée au coucher. La clozapinémie moyenne la plus récente s'élève aux environs des 1 500 nmol/L et un dosage égal ou supérieur à 1 800 nmol/L est relevé chez un peu moins de la moitié des participants.

TABLEAU 5 : RÉSULTATS EN LIEN AVEC LA CLOZAPINE

	Échantillon complet n = 100(%)^a moyenne (+/-écart-type)	Sous groupe avec autopsie n = 67(%)^a moyenne (+/-écart-type)
Temps écoulé entre l'introduction de la clozapine et le décès (mois)	74,3(+/-74,0)	52,1(+/-64,2)
Modification de la posologie de la clozapine dans les deux semaines avant le décès	4(4,9)	3(5,8)
Posologie totale quotidienne de la clozapine (mg)	318,0(+/-170,6)	316,5(+/-156,8)
Posologie totale quotidienne de la clozapine, en équivalence olanzapine (mg)	10,7(+/-5,9)	10,8(+/-6,0)
Posologie totale administrée au coucher de la clozapine, en équivalence olanzapine (mg)	7,8(+/-4,4)	8,1(+/-4,5)
Valeur de la clozapinémie la plus récente (nmol/L)	1 493,4(+/-872,0)	1 503,8(+/-926,3)
Valeur de la clozapinémie la plus récente égale ou supérieure à 1 800 nmol/L	15(44,1)	7(43,8)

^aCertaines données étaient manquantes au sein de l'échantillon complet et du sous-groupe avec autopsie, et les valeurs en pourcentage ont ainsi été calculées en fonction du n pour lequel les données étaient disponibles; mg : milligrammes; nmol/L : nanomoles/Litre.

4.6.2. RÉSULTATS EN LIEN AVEC LA MÉDICATION ANTIPSYCHOTIQUE

La prescription des antipsychotiques en polypharmacie est un phénomène relevé couramment (n = 59; 59,0% et n = 38; 56,7% au sein de l'échantillon complet et du sous-groupe avec autopsie, respectivement). Les antipsychotiques s'ajoutant les plus fréquemment à la clozapine sont la rispéridone, la quétiapine et l'aripiprazole. L'administration d'une médication antipsychotique sous forme longue action n'est pas rare, étant retrouvée auprès d'environ le quart des participants. Finalement, la posologie totale quotidienne de l'ensemble des antipsychotiques prescrite, en équivalence olanzapine, est de 20 mg. Celle-ci est majoritairement administrée au coucher.

4.6.3. RÉSULTATS EN LIEN AVEC LA MÉDICATION PSYCHOTROPE, EXCLUANT LA MÉDICATION ANTIPSYCHOTIQUE

La prescription d'agents psychotropes, excluant les antipsychotiques, est la règle et non l'exception chez les participants (n = 78; 78,0% et n = 52; 77,6% au sein de l'échantillon complet et du sous-groupe avec autopsie, respectivement). Plus de la moitié de ceux-ci bénéficient d'un régime pharmacologique comprenant minimalement deux de ces agents. Les psychotropes les plus fréquemment prescrits sont les benzodiazépines, les hypnotiques et les barbituriques, les antiépileptiques et les antidépresseurs.

4.6.4. RÉSULTATS EN LIEN AVEC LA MÉDICATION HYPOTENSIVE, HYPOLIPÉMIANTE ET HYPOGLYCÉMIANTE

La prescription d'une médication hypotensive, hypolipémiante et hypoglycémiante est relevée chez moins du quart des participants.

4.6.5. RÉSULTATS EN LIEN AVEC LA MÉDICATION TOTALE

Lorsque l'ensemble de la médication hypotensive, hypolipémiante, hypoglycémiante et psychotrope, incluant les antipsychotiques, est considéré, le nombre total de médicaments prescrits aux participants s'élève, en moyenne, à un peu plus de 5.

TABEAU 6 : PROFIL PHARMACOLOGIQUE DE L'ÉCHANTILLON

	Échantillon complet n = 100(%)^a	Sous groupe avec autopsie n = 67(%)^a
MÉDICATION ANTIPSYCHOTIQUE		
Fréquence de la prescription des antipsychotiques en polypharmacie	59(59,0)	38(56,7)
Nombre total d'antipsychotiques différents prescrits (incluant la clozapine)		
1	41(41,0)	29(43,3)
2	43(43,0)	27(40,3)
≥ 3	16(16,0)	11(16,4)
Fréquence de la prescription de l'antipsychotique s'ajoutant à la clozapine, le cas échéant		
<i>Antipsychotiques de troisième génération</i>		
Aripiprazole	10(16,9)	7(18,4)
<i>Antipsychotique de deuxième génération</i>		
Risperidone	19(32,2)	9(23,7)
Quétiapine	15(25,4)	11(28,9)
Olanzapine	5(8,5)	1(2,6)
Palipéridone	4(6,8)	3(7,9)
Lurasidone	1(1,7)	1(2,6)
Ziprazidone	1(1,7)	1(2,6)
<i>Antipsychotiques de première génération</i>		
Halopéridol	5(8,5)	3(7,9)
Perphénazine	5(8,5)	4(10,5)
Loxapine	5(8,5)	3(7,9)
Zuclopenthixol	6(10,2)	5(13,2)
Fluphénazine	3(5,1)	1(2,6)
Trifluoropérazine	1(1,7)	1(2,6)
Pimozide	1(1,7)	1(2,6)
Fréquence de la prescription d'un antipsychotique administré sous forme longue action	10(25,0)	7(21,9)
	Moyenne (écart-type)	Moyenne (écart-type)
Posologie totale quotidienne de l'ensemble des antipsychotiques, en équivalence olanzapine (mg)	19,9(11,4)	20,4(11,0)
Posologie totale administrée au coucher de l'ensemble des antipsychotiques, en équivalence olanzapine (mg)	11,2(7,2)	11,2(8,1)

TABLEAU 6 : PROFIL PHARMACOLOGIQUE DE L'ÉCHANTILLON (SUITE)

	Échantillon complet n = 100(%)^a	Sous-groupe avec autopsie n = 67(%)^a
MÉDICATION PSYCHOTROPE, EXCLUANT LES ANTIPSYCHOTIQUES		
Fréquence de la prescription des agents psychotropes	78(78,0)	52(77,6)
Nombre total d'agents psychotropes prescrits		
1	22 (22,0)	13(19,4)
2	31 (31,0)	22(32,8)
≥ 3	24(24,0)	17(25,4)
Fréquence de la prescription d'agents antidépresseurs	35(35,0)	28(41,8)
Nombre d'agents antidépresseurs prescrits		
1	30(30,0)	23(34,3)
≥ 2	5(5,0)	5(7,5)
Fréquence de la prescription du lithium	9(9,0)	7(10,4)
Fréquence de la prescription d'agents antiépileptiques	40(40,0)	23(34,3)
Nombre d'agents antiépileptiques prescrits		
1	38(38,0)	21(31,3)
≥ 2	2(2,0)	2(3,0)
Fréquence de la prescription de benzodiazépines, hypnotiques, barbituriques	42(42,0)	29(43,3)
Nombre de benzodiazépines, hypnotiques, barbituriques prescrits		
1	32(32,0)	19(28,4)
≥ 2	10(10,0)	10(14,9)
Fréquence de la prescription d'agents psychotropes autres ^b	22(22,0)	12(17,9)
Nombre d'agents psychotropes autres prescrits		
1	20(20,0)	11(16,4)
≥ 2	2(2,0)	1(1,5)
MÉDICATION HYPOTENSIVE, HYPOLIPÉMIANTE ET HYPOGLYCÉMIANTE		
Fréquence de la prescription d'une médication hypotensive	22(22,4)	16(23,9)
Fréquence de la prescription d'une médication hypolipémiante	22(22,2)	12(17,9)
Fréquence de la prescription d'une médication hypoglycémiante	18(18,2)	9(13,4)
	Moyenne (écart-type)	Moyenne (écart-type)
MÉDICATION TOTALE		
Nombre total de médicaments prescrits ^c	5,3(3,0)	5,2 (3,1)

^aCertaines données étaient manquantes au sein de l'échantillon complet et du sous-groupe avec autopsie, et les valeurs en pourcentage ont ainsi été calculées en fonction du n pour lequel les données étaient disponibles; ^bLes agents psychotropes autres réfèrent aux agents anticholinergiques, anticholinestérasiques, psychostimulants et agonistes de la dopamine; ^cLe nombre total de médicaments prescrits réfère à l'ensemble de la médication hypotensive, hypolipémiante, hypoglycémiante et psychotrope, incluant les antipsychotiques; mg : milligrammes.

4.7. RÉSULTATS DES ANALYSES RELATIVEMENT AUX VARIABLES ASSOCIÉES, OU NON, À LA MORT SUBITE, INATTENDUE ET D'ORIGINE INDÉTERMINÉE AUPRÈS DES UTILISATEURS DE CLOZAPINE

Les résultats précédemment décrits démontrent que la majorité des participants sont décédés d'une mort attribuable à une cause naturelle, mais d'origine indéterminée, et ce, en dépit des investigations post-mortem ayant été complétées.

Considérant la prépondérance de la mortalité de cette nature, des analyses statistiques supplémentaires ont été réalisées afin de vérifier si certaines variables étaient associées à la mortalité subite, inattendue et d'origine indéterminée auprès des utilisateurs de clozapine (Tableau 7, p. 79 et 80). Pour ce faire, deux groupes ont été définis. Le premier est composé des participants pour lesquels l'autopsie réalisée a établi que la mort ne pouvait être attribuable à aucune cause, en raison du fait que l'autopsie est l'unique investigation permettant de confirmer que l'origine d'un décès est véritablement indéterminée (208). Le deuxième groupe, étant le groupe comparatif, est composé des participants décédés d'une mort attribuable exclusivement à une cause naturelle, mais pour laquelle une origine pouvait être déterminée par le coroner, le corps médical ou le pathologiste. Ainsi, les décès attribuables à une cause accidentelle ont été exclus du groupe comparatif.

Les variables retenues afin d'évaluer si elles étaient associées, ou non, à la mort subite, inattendue et d'origine indéterminée auprès des utilisateurs de clozapine sont des variables ayant été associées à la mortalité subite et inattendue, notamment cardiaque, dans la littérature médicale, et ce, auprès de la population générale, ainsi qu'auprès de certaines populations dénotant un taux de mortalité subite et inattendue plus élevé, à savoir celles atteintes de schizophrénie et d'épilepsie. Ces dernières se réfèrent à celles ayant été étayées, de même qu'explicitées précédemment, dans le cadre du présent mémoire.

- **Variables sociodémographiques** : l'âge au moment du décès et le sexe
- **Variables psychiatriques** : le diagnostic principal de schizophrénie et un diagnostic associé de trouble lié à une substance, actif ou en rémission
- **Variables circonstancielles** : la plage horaire de la survenue du décès, et particulièrement une occurrence nocturne de celui-ci
- **Variables en lien avec les facteurs de risque vasculaire, les complications métaboliques et les antécédents médicaux** : le tabagisme actif, le surplus pondéral et l'obésité, le diabète mellitus ou la perturbation de l'indice glycémique, l'hypertension artérielle ou des valeurs de la tension artérielle équivalentes à un risque modéré ou élevé, la dyslipidémie, la tachycardie, la présence d'anomalies hétérogènes à l'ECG, le prolongement de l'intervalle QTc, l'objectivation d'une MCAS ou d'une hypertrophie cardiaque associée, ou non, à une cardiomyopathie hypertrophique ou dilatée à l'autopsie
- **Variables en lien avec le profil pharmacologique** : le temps écoulé entre l'introduction de la clozapine et le décès, la posologie totale quotidienne de la clozapine et la posologie totale quotidienne de l'ensemble des antipsychotiques en équivalence olanzapine, l'exposition à la polypharmacie des antipsychotiques selon les notions de fréquence et de nombre, l'exposition aux agents antiépileptiques, ainsi qu'aux benzodiazépines, hypnotiques et barbituriques, et, finalement, l'exposition à la polypharmacie des agents psychotropes et à la polypharmacie totale, en considérant l'ensemble des médicaments prescrits aux participants, selon la notion du nombre de ceux-ci.

De toutes ces variables, trois ont été associées de façon statistiquement significative à la mort subite, inattendue et d'origine indéterminée auprès des utilisateurs de clozapine (Tableau 7, p. 79 et 80). Il s'agit du diagnostic principal de schizophrénie (valeur-p = 0,022), qui s'observe plus fréquemment chez les participants décédés d'une mort subite, inattendue et d'origine indéterminée. Toutefois, cette observation perd sa pertinence statistique lorsque les diagnostics de schizophrénie et de trouble schizo-affectif sont regroupés lors des analyses (valeur-p =

0,086). Aussi, les participants décédés d'une mort subite, inattendue et d'origine indéterminée démontrent davantage une survenue nocturne de l'évènement (valeur-p = 0,020) et ceux-ci souffrent moins couramment d'une dyslipidémie (valeur-p = 0,003). Sans atteindre le seuil de la significativité statistique, certaines variables dénotaient d'une tendance en ce sens. À cet effet, l'exposition aux agents antiépileptiques (valeur-p = 0,104), le nombre total d'agents psychotropes prescrits (valeur-p = 0,155) et le nombre total de médicaments prescrits (valeur-p = 0,088) s'avéraient plus fréquents, ou élevés, auprès des participants décédés d'une cause naturelle, mais d'origine déterminée. Finalement, la présence d'une canicule dans les 48 heures précédant le décès n'a été relevée qu'auprès de participants décédés d'une cause naturelle, mais d'origine indéterminée. En aucun cas, cette variable s'est approchée du seuil de la significativité statistique (valeur-p = 0,089).

TABLEAU 7 : RÉSULTATS DES ANALYSES RELATIVEMENT AUX VARIABLES ASSOCIÉES, OU NON, À LA MORT SUBITE, INATTENDUE ET D'ORIGINE INDÉTERMINÉE AUPRÈS DES UTILISATEURS DE CLOZAPINE

	Décès attribuables à une cause naturelle, mais d'origine déterminée (n=29)	Décès attribuables à une cause naturelle, mais d'origine indéterminée (n=43)	Valeur- p ^a
Variables sociodémographiques et psychiatriques			
Âge ^b	46,6(9,0)	46,7(9,8)	0,981
Sexe ^c			
Représentation masculine	19(65,5)	26(60,5)	0,664
Diagnostic principal de schizophrénie ^c	17(65,4)	33(89,2)	0,022*
Diagnostic associé de trouble lié à une substance ^c	10(37,0)	10(27,0)	0,394
Variables en lien avec les circonstances du décès			
Plage horaire de l'heure de la survenue du décès ^c			
22:00 à 06:00	9(31,0)	23(53,5)	0,020*
06:00 à 14:00	6(20,7)	5(11,6)	
14:00 à 22:00	3(10,3)	10(23,3)	
Indéterminée ou indisponible	11(37,9)	5(11,6)	
Présence d'une canicule dans les 48 heures précédant le décès ^c	0(0,0)	4(9,8)	0,089

Variables en lien avec les antécédents médicaux			
Tabagisme actif ^c	15(75,0)	24(88,9)	0,210
Excès de poids ou obésité ^c	19(82,6)	26(92,9)	0,180
Diagnostic de diabète mellitus ou perturbation de l'indice glycémique le plus récent ^c	6(21,4)	14(32,6)	0,280
Diagnostic d'hypertension artérielle ^c	6(22,2)	14(34,1)	0,291
Valeurs de la tension artérielle équivalentes à un risque modéré ou élevé ^c	10(58,8)	13(81,2)	0,161
Diagnostic de dyslipidémie ^c	15(55,6)	8(20,0)	0,003*
Tachycardie ^c	9(52,9)	7(46,7)	0,723
Anomalies hétérogènes à l'ECG ^c	7(50,0)	8(57,1)	0,705
Valeur de l'intervalle QTc de 470ms et plus ^c	3(21,4)	4(33,3)	0,495
MCAS à l'autopsie ^c	10(55,6)	30(69,8)	0,287
Hypertrophie cardiaque associée, ou non, à une cardiomyopathie hypertrophique ou dilatée à l'autopsie ^c	3(16,7)	13(30,2)	0,329
Variables en lien avec le profil pharmacologique			
Temps écoulé entre l'introduction de la clozapine et le décès (mois) ^b	66,3(68,7)	54,1(68,9)	0,598
Posologie totale quotidienne de la clozapine (mg) ^b	301,6(150,9)	321,4(160,6)	0,662
Posologie totale quotidienne de l'ensemble des antipsychotiques, en équivalence olanzapine (mg) ^b	18,2(11,7)	20,6(10,6)	0,448
Fréquence de la prescription des antipsychotiques en polypharmacie ^c	17(58,6)	23(53,5)	0,667
Nombre total d'antipsychotiques différents prescrits ^b	1,7(0,7)	1,7(0,8)	0,986
Fréquence de l'exposition à un ou des agents antiépileptiques ^c	15(51,7)	14(32,6)	0,104
Fréquence de l'exposition à des benzodiazépines, hypnotiques, barbituriques ^c	13(44,8)	20(46,5)	0,888
Nombre total d'agents psychotropes prescrits ^b	2,2(1,6)	1,7(1,3)	0,155
Nombre total de médicaments prescrits ^{bd}	6,2(3,3)	4,9(2,9)	0,088

^aValeurs-p établies en fonction du test du khi-carré pour les variables catégorielles et en fonction du test t pour échantillons indépendants pour les variables continues; ^bVariable continue dont le résultat est présenté sous forme moyenne (écart-type); ^cVariable catégorielle dont le résultat est présenté sous forme fréquence (%); ^dLe nombre total de médicaments prescrits réfère à l'ensemble de la médication hypotensive, hypolipémiant, hypoglycémiant et psychotrope, incluant les antipsychotiques; ECG : Électrocardiogramme; MCAS : Maladie cardiaque athérosclérotique; *valeur-p < 0,05.

5. DISCUSSION

5.1. RÉCAPITULATIF ET CONTEXTUALISATION DES PRINCIPAUX RÉSULTATS

L'objectif principal de ce mémoire est l'exploration de la mortalité précoce associée à l'utilisation de la clozapine. Ses objectifs spécifiques sont l'exploration des causes ou des facteurs de cette mortalité prématurée, notamment la mortalité subite, inattendue et d'origine indéterminée, et des caractéristiques des individus utilisateurs de clozapine au moment de leur décès.

Il existe une littérature médicale portant sur l'association entre l'exposition à la clozapine et la mortalité d'origine accidentelle et naturelle. Toutefois, à notre connaissance, aucune étude ne s'est intéressée à la mortalité précoce chez les utilisateurs de clozapine, entre autres aux causes et aux facteurs spécifiques associés à celle-ci, dont la mort subite, inattendue et d'origine indéterminée. En conséquence, les résultats obtenus dans le cadre de ce projet permettent d'atteindre les objectifs établis précédemment et d'émettre des hypothèses en lien avec ceux-ci.

La rencontre de ces objectifs a permis d'établir que la mortalité précoce auprès des utilisateurs de clozapine était un phénomène présentant des similitudes, mais aussi des différences notables comparativement à la mortalité prématurée auprès de la population schizophrène. En ce sens, la principale cause de mortalité prématurée chez les utilisateurs de clozapine ne s'est pas avérée être la maladie cardiovasculaire, mais la mortalité d'origine subite, inattendue et d'origine indéterminée. Cette constatation s'est imposée autant auprès des participants composant l'échantillon complet ($n = 63$; 63,0%), que ceux composant le sous-groupe pour lesquels une autopsie avait été réalisée ($n = 43$; 64,2%).

Devant un taux de mortalité subite, inattendue et d'origine indéterminée aussi élevé, et ce, en dépit de la complétion d'investigations post-mortem, des analyses statistiques ont été réalisées afin d'évaluer si certaines variables y étaient associées. Les variables associées de façon statistiquement significative à la mort subite, inattendue et d'origine indéterminée auprès des utilisateurs de clozapine se sont révélées être le diagnostic principal de schizophrénie (valeur-p = 0,022), la plage horaire de nuit de la survenue du décès (valeur-p = 0,020) et la fréquence moindre d'une dyslipidémie (valeur-p = 0,003). De plus, sans atteindre le seuil de la significativité statistique, les variables suivantes démontraient une tendance associative en ce sens : l'exposition aux agents antiépileptiques (valeur-p = 0,104), le nombre total d'agents psychotropes prescrits (valeur-p = 0,155) et le nombre total de médicaments prescrits (valeur-p = 0,088). Il en allait de même quant à la présence d'une canicule dans les 48 heures précédant le décès (valeur-p = 0,089).

5.2. INTERPRÉTATION DES RÉSULTATS

5.2.1. MORTALITÉ PRÉCOCE AUPRÈS DES UTILISATEURS DE CLOZAPINE : CARACTÉRISATION SOCIODÉMOGRAPHIQUE, PSYCHIATRIQUE, MÉDICALE ET PHARMACOLOGIQUE DE L'ÉCHANTILLON

L'âge moyen au moment du décès au sein de l'échantillon complet et du sous-groupe composé des participants pour lesquels une autopsie a été réalisée est de 47,4 ans et de 45,9 ans, respectivement. Cet âge moyen au moment du décès est en deçà de celui de 64,7 ans, soit l'âge moyen au moment du décès chez la population atteinte de schizophrénie ayant été rapporté récemment dans le cadre d'une méta-analyse (219). Toutefois, notre échantillon excluait la population gériatrique, contrairement aux études épidémiologiques s'intéressant au phénomène, ce qui pourrait expliquer l'écart d'âge relevé.

Les participants dénotent majoritairement un diagnostic psychiatrique principal de schizophrénie (n = 71; 78,0% et n = 49; 83,1% au sein de l'échantillon complet et du sous-groupe avec autopsie, respectivement) et une prépondérance masculine (n = 63; 63,0% et n = 45; 67,2% au sein de l'échantillon complet et du sous-groupe avec autopsie, respectivement). Considérant que l'indication principale de la clozapine est la schizophrénie résistante au traitement (SRT) et que cette condition implique une clientèle principalement masculine (78, 220), ces résultats sont conformes aux données ayant été rapportées dans la littérature médicale.

Nos résultats font état qu'une comorbidité psychiatrique associée n'est pas inhabituelle (n = 31; 34,1% et n = 25; 42,4% au sein de l'échantillon complet et du sous-groupe avec autopsie, respectivement) et que celle étant la plus fréquente est le trouble lié à une substance, actif ou en rémission (n = 28; 30,4% et n = 18; 30,0% au sein de l'échantillon complet et du sous-groupe avec autopsie, respectivement). En auquel cas, les substances d'abus les plus couramment rapportées sont l'alcool (n = 18; 18,0% et n = 10; 15,0% au sein de l'échantillon complet et du sous-groupe avec autopsie, respectivement) et le cannabis (n = 14; 14,0% et n = 10; 15,0% au sein de l'échantillon complet et du sous-groupe avec autopsie, respectivement). La littérature médicale démontre qu'une comorbidité psychiatrique associée, particulièrement un trouble lié à une substance, notamment et principalement en lien avec l'alcool et le cannabis, est courante auprès de la population schizophrène (31, 220). D'ailleurs, près de la moitié de la population atteinte de SRT éprouverait un trouble de l'usage d'une substance (221, 222). Quoique nos résultats étayent une prévalence inférieure, celle-ci pourrait être conséquente à un échantillon incluant possiblement moins de jeunes participants. En effet, il est décrit que la clozapine peut être introduite près de 10 ans suivant l'émergence initiale de la maladie psychotique (223). Une autre hypothèse pouvant être proposée à cet égard est que notre résultat s'expliquerait par l'association de la clozapine à la réduction du trouble de l'usage d'une substance auprès de la population atteinte de schizophrénie (222, 224).

Nos résultats démontrent que les habitudes de vie, la prévalence des facteurs de risque vasculaire, des caractéristiques médicales et de certains paramètres paracliniques s'apparentent à ce qui est rapporté dans la littérature médicale relativement à la population atteinte de SRT. Ainsi, plus des trois quarts des participants présentent du tabagisme actif (n = 55; 79,7% et n = 35; 83,3% au sein de l'échantillon complet et du sous-groupe avec autopsie, respectivement) et une obésité (n = 45; 60,8% et n = 28; 60,9% au sein de l'échantillon complet et du sous-groupe avec autopsie, respectivement), et la littérature médicale décrit des prévalences du tabagisme actif et de l'obésité chez cette population pouvant atteindre près de 80% (28, 29) et plus de 50% (23, 35, 36), respectivement. Les prévalences des conditions inhérentes au syndrome métabolique, notamment le DM (n = 29; 29,9% et n = 16; 24,6% au sein de l'échantillon complet et du sous-groupe avec autopsie, respectivement), sont élevées et elles approximent également celles étayées dans la littérature médicale auprès des utilisateurs de clozapine. À cet effet, une prévalence du DM culminant jusqu'à 34% auprès des utilisateurs de clozapine dans les 10 années suivant son instauration est rapportée (112). Par ailleurs, les investigations paracliniques dénotent des anomalies aux bilans hématologique, électrolytique et biochimique, mais celles-ci se révèlent peu contributives, voire pas, quant à l'appréciation globale de la condition médicale physique de l'échantillon. Néanmoins, une tachycardie est notée chez près de la moitié de l'échantillon (n = 27; 55,1% et n = 13; 48,1% au sein de l'échantillon complet et du sous-groupe avec autopsie, respectivement), corroborant ainsi les connaissances actuelles, car celle-ci est observée chez plus de la moitié des utilisateurs de clozapine (102). Finalement, la passation d'un ECG est relevée au dossier médical de 43 utilisateurs de clozapine. En moyenne, il est réalisé un peu plus de deux ans avant le décès (moyennes de 28,7 mois et de 28,8 mois au sein de l'échantillon complet et du sous-groupe avec autopsie, respectivement). La fréquence de la passation d'un ECG se révèle donc moindre que celle de la polypharmacie des antipsychotiques auprès de l'échantillon complet (n = 59; 59,0%). Le cas échéant, la plupart du temps, l'ECG démontre des anomalies hétérogènes et non spécifiques (n = 26; 60,5% et n = 15; 62,5% au sein de l'échantillon complet et du sous-groupe avec autopsie, respectivement). La littérature médicale s'est intéressée aux altérations électrophysiologiques à l'ECG chez la population schizophrène et celle exposée à la clozapine.

Des anomalies à l'ECG de l'ordre du phénotype d'un Syndrome de Brugada seraient particulièrement courantes auprès de la population schizophrène (225). Également, des anomalies hétérogènes à l'ECG ont été associées à la MSC chez cette même population, bien que dans le cadre d'une étude où aucune investigation post-mortem n'avait été considérée afin de valider la nature d'un tel décès (173). Par ailleurs, il est intéressant de remarquer que la majorité de l'échantillon ne présente pas un allongement de l'intervalle QTc à l'ECG (n = 31; 77,5% et n = 16; 72,7% au sein de l'échantillon complet et du sous-groupe avec autopsie, respectivement). En ce sens, cette observation n'irait pas à l'encontre de ce que la littérature médicale décrit, à savoir que la clozapine n'augmente pas la valeur de l'intervalle QTc de façon statistiquement, ou cliniquement, significative et que l'allongement de celui-ci, le cas échéant, peut s'expliquer par l'augmentation de la fréquence cardiaque, cette mesure étant nécessaire au calcul de l'intervalle QTc (48, 104).

Au niveau du profil pharmacologique, nos résultats dénotent que notre échantillon est constitué de participants n'étant pas nouvellement utilisateurs de clozapine, y étant exposés depuis plus de 4 ans avant leur décès en moyenne (moyennes de 74,3 mois et de 52,1 mois au sein de l'échantillon complet et du sous-groupe avec autopsie, respectivement). La polypharmacie des antipsychotiques est la norme (n = 59; 59,0% et n = 38; 56,7% au sein de l'échantillon complet et du sous-groupe avec autopsie, respectivement) et sa prévalence s'avère plus élevée que celle rapportée dans la littérature médicale, cette dernière pouvant atteindre 30% (47). Cependant, cette prévalence se réfère à la population atteinte de schizophrénie et non celle atteinte de SRT, et cette nuance pourrait donc expliquer cet écart. En dépit d'une prévalence élevée de la polypharmacie des antipsychotiques, les posologies totales quotidiennes de la clozapine (moyennes de 318,0 mg et de 316,5 mg au sein de l'échantillon complet et du sous-groupe avec autopsie, respectivement) et de l'ensemble des antipsychotiques prescrits en équivalence olanzapine (moyennes de 19,9 mg et de 20,4 mg, en équivalence olanzapine, au sein de l'échantillon complet et du sous-groupe avec autopsie, respectivement) sont conformes à celles de la monographie (226, 227). Qui plus est, il est constaté que la clozapinémie (moyennes de 1

493,4 nmol/L et de 1 503,8 nmol/L au sein de l'échantillon complet et du sous-groupe avec autopsie, respectivement) dépasse la concentration cible minimale, étant de 1 071 nmol/L (228). Or, des études ont rapporté que l'atteinte et le dépassement de ce seuil étaient plus que souhaitables auprès de la population atteinte de SRT (229). Autrement, il est observé que les participants sont usuellement exposés à des agents psychotropes, excluant les antipsychotiques, (n = 78; 78,0% et n = 52; 77,6% au sein de l'échantillon complet et du sous-groupe avec autopsie, respectivement). Ceux étant les plus fréquemment prescrits appartiennent essentiellement à la classe des benzodiazépines (n = 42; 42,0% et n = 29; 43,3% au sein de l'échantillon complet et du sous-groupe avec autopsie, respectivement) et à celle des antiépileptiques (n = 40; 40,0% et n = 23; 34,3% au sein de l'échantillon complet et du sous-groupe avec autopsie, respectivement). Ce phénomène prescriptif pourrait s'expliquer notamment par le fait que la littérature médicale rapporte que ces agents peuvent potentialiser le traitement antipsychotique de la SRT (230).

5.2.2. MORTALITÉ PRÉCOCE AUPRÈS DES UTILISATEURS DE CLOZAPINE : CARACTÉRISATION DES CIRCONSTANCES DU DÉCÈS DE L'ÉCHANTILLON

Nos résultats en lien avec les circonstances du décès démontrent que la majorité des utilisateurs de clozapine décèdent au sein de leur milieu de vie (n = 75; 75,8% et n = 53; 79,1% au sein de l'échantillon complet et du sous-groupe avec autopsie, respectivement), se trouvant à être couramment un milieu de vie non protégé (n = 47; 47,5% et n = 36; 53,7% au sein de l'échantillon complet et du sous-groupe avec autopsie, respectivement). Ces résultats ont plusieurs implications potentielles. D'abord, cela laisse présager que la plupart des décès surviennent de façon relativement imprévisible, et ce, auprès de participants vraisemblablement stables sur le plan psychiatrique. De plus, la sous-représentation de la survenue des décès en milieu hospitalier questionne quant à la perspective d'une généralisation des résultats des rares études s'étant intéressées à la MSC auprès de la population psychiatrique ou de celle atteinte de schizophrénie, qui considéraient l'autopsie. En effet, le recrutement de l'échantillon de ces études n'impliquait que des participants pour lesquels le

décès était survenu en milieu hospitalier (176, 209). Par ailleurs, les utilisateurs de clozapine présentent généralement une SRT et cette condition réfère à une psychopathologie plus sévère de la schizophrénie tant au niveau clinique que fonctionnel (220). Ces résultats pourraient permettre de supposer que les utilisateurs de clozapine présentant une perturbation du fonctionnement significative, mais insuffisamment sévère pour se prévaloir d'un milieu de vie protégé, sont plus vulnérables relativement à leur santé physique que les utilisateurs de clozapine pour qui l'altération du fonctionnement rend impossible l'évolution dans un milieu de vie non protégé. Une interprétation à cet égard serait que ces utilisateurs bénéficient d'une vigilance accrue de la part du personnel de leur milieu de vie, étant présent usuellement en tout temps, ce qui leur permet d'observer, de relever et d'intervenir rapidement et adéquatement advenant l'expérimentation par ces derniers de symptômes ou de signes physiques inhabituels. Ainsi, cette présence pourrait potentiellement se traduire par un phénomène moindre de sous-diagnostic et de sous-traitement de conditions médicales diverses. En somme, la qualité des soins médicaux prodiguée aux utilisateurs de clozapine évoluant au sein d'un milieu de vie protégé pourrait avoir un impact positif au niveau de leur morbidité physique et, conséquemment, de leur mortalité.

Un autre résultat méritant d'être mentionné est l'heure de la survenue du décès. Bien que celle-ci ne puisse être fréquemment déterminée avec exactitude, des indices offrent habituellement d'établir la plage horaire dans le cadre de laquelle elle s'inscrit, entre autres si un tiers témoigne d'un contact direct ou indirect avec le participant tard en soirée et que son décès est constaté au cours des quelques heures suivantes. Il s'agit d'une particularité méthodologique courante afin d'établir la temporalité nocturne du décès dans le cadre d'études portant sur l'association entre le sommeil et le *sudden unexpected death in epilepsy* (SUDEP). D'ailleurs, une méta-analyse récente sur le sujet définissait que la survenue du décès était nocturne si l'individu était retrouvé sans vie dans son lit ou, près de celui-ci, dans sa chambre à coucher (231). En ayant recours aux mêmes critères de la survenue nocturne du décès, nos résultats démontrent que la majorité de ceux-ci se produise entre 22 h 00 et 06 h 00 (n = 44; 57,1% et n = 32; 55,2% au sein

de l'échantillon complet et du sous-groupe avec autopsie, respectivement). Toutefois, cette trouvaille circonstancielle sera davantage discutée et interprétée plus loin dans le contexte de la présente discussion.

5.2.3 MORTALITÉ PRÉCOCE AUPRÈS DES UTILISATEURS DE CLOZAPINE : CARACTÉRISATION DE L'ORIGINE ET DES CAUSES SPÉCIFIQUES DU DÉCÈS DE L'ÉCHANTILLON

La littérature médicale étaye solidement que la mortalité précoce auprès de la population atteinte de schizophrénie est principalement attribuable à des causes naturelles (7, 12, 16). Nos résultats vont en ce sens : le décès de l'essentiel de notre échantillon, dont le diagnostic principal est habituellement la schizophrénie, est attribuable à une cause naturelle (n = 93; 93,0% et n = 61; 91,0% au sein de l'échantillon complet et du sous-groupe avec autopsie, respectivement).

Les connaissances actuelles rapportent que près du tiers de la mortalité précoce excessive, auprès de la population schizophrène, est attribuable à des causes accidentelles (11, 13). Nos résultats dénotent que cette cause est incriminée dans, tout au plus, près de 10% des décès (n = 7; 7,0% et n = 6; 9,0% au sein de l'échantillon complet et du sous-groupe avec autopsie, respectivement). Cette différence pourrait, entre autres, être motivée par l'association de la clozapine à la réduction de l'incidence du suicide auprès de la population atteinte de schizophrénie et de SRT (79). Ainsi, bien qu'il soit envisageable que certains décès aient été attribués erronément à une cause accidentelle de nature non intentionnelle plutôt que de nature intentionnelle, l'incidence du suicide relevée auprès de l'échantillon complet est de 1,0% (n = 1; 1,0%). D'autre part, le suicide est associé aux jeunes adultes auprès de la population schizophrène (232). L'indication principale de la clozapine est la SRT, mais la littérature médicale rapporte que celle-ci est instaurée jusqu'à près de 10 ans suivant l'émergence initiale de la maladie (223). Il peut donc être évoqué que ces résultats soient conséquents à un biais de

sélection en dépit de l'absence de l'exclusion de la population des jeunes adultes, s'avérant cependant possiblement sous-représentée au sein de notre échantillon.

D'autre part, un autre résultat devant être souligné est la nature la plus fréquente du décès attribuable à une cause naturelle d'origine déterminée. Celle-ci se révèle être l'origine pulmonaire (11/29; 37,9% et 10/18; 55,6% au sein de l'échantillon complet et du sous-groupe avec autopsie, respectivement), principalement la pneumonie (8/11; 72,7% et 7/10; 70,0% au sein de l'échantillon complet et du sous-groupe avec autopsie, respectivement). La littérature médicale décrit que la clozapine est l'antipsychotique de deuxième génération le plus associé à la pneumonie, pouvant jusqu'à quadrupler son risque auprès de la population schizophrène (116, 233). Cependant, à notre connaissance, seulement une autre étude a rapporté un taux de mortalité en lien avec cette condition auprès des utilisateurs de clozapine. Celle-ci démontrait que plus du quart de la mortalité totale associée à l'utilisation de la clozapine était attribuable à la pneumonie (147). Nos résultats confirment ceux de cette dernière étude, à savoir que la pneumonie est une cause de décès importante auprès des utilisateurs de clozapine. La pathophysiologie de la pneumonie associée à l'utilisation de la clozapine n'est pas clairement établie (234). Toutefois, une hypothèse pouvant être soulevée quant à la fatalité de cette condition est la déficience en anticorps. En effet, l'exposition à la clozapine a été associée récemment à une réduction significative des niveaux d'immunoglobulines et, conséquemment, à la nécessité du recours à plus de cinq traitements antibiotiques annuellement chez ses utilisateurs (117). Également, la majoration du risque d'une pneumonie d'aspiration, en lien avec la sialorrhée abondante occasionnée par la clozapine, est évoquée par certains auteurs afin d'expliquer la surreprésentation de cette condition respiratoire chez ses utilisateurs (114). Ce postulat peut assurément être proposé dans le cadre de l'interprétation de nos résultats, celui-ci se révélant cohérent avec ces derniers.

Un résultat supplémentaire d'intérêt de notre étude est que la mortalité précoce auprès des utilisateurs de clozapine n'a été que rarement attribuée aux effets secondaires potentiellement

mortels de cet antipsychotique. En ce sens, aucune agranulocytose n'a été rapportée. Également, quoiqu'une myocardite, deux cardiomyopathies non ischémiques et trois embolies pulmonaires ont été relevées, il n'était pas possible d'établir que ces conditions létales étaient attribuables à la clozapine et elles auraient ainsi pu s'inscrire dans un contexte médical différent, entre autres idiopathique.

D'autre part, un résultat étonnant concerne le taux de mortalité attribuable à la MCAS, en l'occurrence l'IDM. La littérature médicale rapporte que la MCAS serait responsable du tiers de la mortalité précoce chez la population schizophrène (12-14, 16). Celle-ci se manifeste principalement par l'angine et l'IDM, qui, en ce dernier cas, peut être fatal (235). Nos résultats démontrent que la MCAS est sous-diagnostiquée, celle-ci étant rarement relevée au dossier médical des participants (n = 5; 5,1% et n = 2; 3,0% au sein de l'échantillon complet et du sous-groupe avec autopsie, respectivement), alors qu'elle est documentée et qualifiée de modérée ou sévère dans le cadre de près de la moitié des autopsies (n = 30; 44,8%). Toutefois, un IDM antérieur au décès, et ne pouvant lui être attribué, n'est documenté que dans le cadre de 1,5% des autopsies (n = 1; 1,5%) et un IDM attribuable au décès n'est invoqué que dans 3 de celles-ci (n = 3; 4,5%). Deux études très récentes, d'une durée de 20 ans, ont rapporté un taux de mortalité attribuable à la maladie cardiovasculaire d'environ 10% chez la population atteinte de schizophrénie (236, 237). Ces études ont estimé que la clozapine n'était pas un facteur de risque associé à la mortalité cardiovasculaire. La définition de la maladie cardiovasculaire réfère essentiellement à la MCAS, mais aussi à l'accident cérébrovasculaire et à l'insuffisance cardiaque (235). Donc, si cette définition est considérée, tout comme l'exclusion de la population gériatrique dans le cadre de notre projet, nos résultats pourraient ne pas s'avérer contraires à ceux ayant été rapportés récemment dans la littérature médicale, voire s'y inscrire.

Nos résultats démontrent que la principale cause de décès au sein de l'échantillon complet, et du sous-groupe dans le cadre duquel une autopsie a été complétée, est la mortalité attribuable à une cause subite, inattendue et d'origine indéterminée (n = 63 ; 63,0% et n = 43 ; 64,2% au

sein de l'échantillon complet et du sous-groupe avec autopsie, respectivement). La littérature médicale a déjà rapporté que la population schizophrène dénote un taux de mortalité d'origine indéterminée plus élevé que celui de la population générale (11, 175). De plus, une étude récente s'étant intéressée à la mortalité auprès de la population schizophrène exposée aux antipsychotiques de deuxième génération a observé qu'aucune cause ne pouvait être identifiée dans le cadre de 18% de ces décès (237). L'impossibilité d'identifier la cause à l'origine du décès dans le contexte de ces études peut s'expliquer par l'absence de la complétion, ou de la considération, d'investigations post-mortem pour ce faire. En aucun cas, la nature du décès pourrait se révéler être une mort subite, inattendue, mais d'origine déterminée, comme la MSC. En effet, la seule et unique façon d'établir l'origine exacte d'une mort subite et inattendue est souvent l'autopsie (208).

Tel qu'explicité précédemment, les quelques études portant sur la mort subite et inattendue auprès de la population schizophrène ne font habituellement pas la distinction entre la MSC et la mort subite, inattendue et d'origine indéterminée. Ces études considèrent rarement les investigations post-mortem, à savoir l'autopsie, afin d'établir la cause exacte du décès et, conséquemment, impliquent des limitations méthodologiques majeures (212). En effet, l'interprétation et la généralisation des résultats de ces études s'avèrent difficiles, voire impossibles, car une telle conceptualisation méthodologique tend à surestimer l'incidence de la MSC aux dépens de la mort subite et inattendue d'origine indéterminée, et celle attribuable à d'autres causes, comme l'embolie pulmonaire ou la septicémie secondaire à l'agranulocytose (177, 212). En somme, nos résultats soutiennent que les limites décrites de ces études s'avèrent fondées et réelles.

L'incidence annuelle de la MSC auprès de la population générale se situe entre 0,1 et 0,2% (151). Le risque de MSC, auprès de la population schizophrène, est de trois à quatre fois celui de la population générale (173-175). Les rares études portant sur la mort subite et inattendue auprès de la population schizophrène, et qui considèrent les investigations post-mortem, ont rapporté qu'entre 11% et 52% des décès ne peuvent être attribués à une cause identifiable

(176, 178), en dépit de la documentation fréquente d'une MCAS significative à l'autopsie (209). Nos résultats confirment l'ampleur inquiétante du phénomène. Ils démontrent que 64,2% (n = 43 ; 64,2%) des autopsies n'identifient aucune cause attribuable au décès, mais que la MCAS modérée ou sévère est effectivement fréquente (n = 30; 44,8%).

Notre taux de mortalité subite, inattendue et d'origine indéterminée auprès des utilisateurs de clozapine est plus élevé que ceux décrits dans la littérature médicale, bien qu'il s'approche de celui de 52% ayant été rapporté auprès de la population psychiatrique (176). Cependant, il n'en demeure pas moins que notre taux de mortalité subite, inattendue et d'origine indéterminée doit être apprécié et interprété en fonction de certaines particularités.

- **La nature de l'antipsychotique** : Les antipsychotiques augmentent le risque de MSC indépendamment de l'indication pour laquelle ils sont prescrits (186, 187). La clozapine est l'antipsychotique atypique qui confère la plus grande majoration de ce risque, pouvant plus que tripler celui-ci (177, 188, 190).
- **Le dosage de l'antipsychotique**: L'augmentation du risque de MSC est dépendante du dosage de l'antipsychotique auquel l'utilisateur est exposé (182, 188, 191-193). La monographie de la clozapine, lorsqu'elle est bien tolérée, implique une dose cible située entre 300 mg et 450 mg quotidiennement (227). Nos résultats démontrent que les participants étaient exposés à une posologie totale quotidienne de clozapine se situant dans la fourchette inférieure de la dose cible recommandée (moyennes de 318,0 mg et de 316,5 mg au sein de l'échantillon complet et du sous-groupe avec autopsie, respectivement). Toutefois, la situation est différente quant à la posologie de l'ensemble des antipsychotiques prescrits, en équivalence olanzapine, à laquelle étaient exposés les participants. Celle-ci s'élève, en moyenne, à 20 mg quotidiennement (moyennes de 19,9 mg et de 20,4 mg au sein de l'échantillon complet et du sous-groupe avec autopsie, respectivement). Ainsi, bien que la monographie affirme que la posologie totale d'olanzapine peut atteindre 20 mg quotidiennement, la dose cible n'est que de 10 mg quotidiennement (226).

- **Le délai depuis l'instauration** : Une introduction récente, notamment de 90 jours ou moins, a été associée à un risque plus élevé de MSC comparativement à un délai d'introduction plus long (186, 196). Nos résultats démontrent que notre échantillon n'est pas nouvellement utilisateur de clozapine, y étant exposé depuis plus de 4 ans en moyenne avant leur décès (moyennes de 74,3 mois et de 52,1 mois au sein de l'échantillon complet et du sous-groupe avec autopsie, respectivement). Néanmoins, le délai depuis l'instauration de l'antipsychotique a été rapporté dans la littérature médicale comme un facteur de risque de la MSC, mais de façon non soutenue et, plus particulièrement, auprès de la population gériatrique (238).
- **La polypharmacie** : La polypharmacie est associée à la MSC (164, 197-199). Nos résultats étayent que plus de la moitié de l'échantillon bénéficie d'une polypharmacie des antipsychotiques (n = 59; 59,0% et n = 38; 56,7% au sein de l'échantillon complet et du sous-groupe avec autopsie, respectivement), des agents psychotropes (n = 55; 55,0% et n = 39; 58,2% au sein de l'échantillon complet et du sous-groupe avec autopsie, respectivement) et en regard de la médication totale (moyennes de 5,3 et 5,2 au sein de l'échantillon complet et du sous-groupe avec autopsie, respectivement). Toutefois, en dépit de ces prévalences élevées, seule une étude comparant le profil pharmacologique de participants atteints de schizophrénie exposés, ou non, à la clozapine pourrait permettre de vérifier si la polypharmacie majeure véritablement le risque d'une mort subite associée à son utilisation.
- **La présence d'une comorbidité médicale ou psychiatrique** : La présence d'une condition cardiovasculaire significative associée majore le risque de MSC auprès des utilisateurs d'antipsychotiques (182). Nos résultats démontrent que la MCAS est rarement relevée au dossier médical des utilisateurs de clozapine (n = 5; 5,1%; n = 2; 3,0% au sein de l'échantillon complet et du sous-groupe avec autopsie, respectivement), mais qu'elle est documentée, et ce, de façon modérée ou sévère, dans le cadre de 44,8% (n = 30; 44,8%) des autopsies. De plus, des prévalences élevées de la DLPD (n = 35; 37,6% et n = 16; 25,8% au sein de l'échantillon complet et du sous-groupe avec autopsie, respectivement), de l'HTA (n = 30; 31,9% et n = 18;

28,6% au sein de l'échantillon complet et du sous-groupe avec autopsie, respectivement) et du DM (n = 29; 29,9% et n = 16; 24,6% au sein de l'échantillon complet et du sous-groupe avec autopsie, respectivement), étant des conditions inhérentes au syndrome métabolique, sont notées. Finalement, la prise de substances est un facteur de risque associé à la MSC chez la population schizophrène (200, 201). Or, un trouble lié à une substance, actif ou en rémission, est relevé auprès d'un peu moins du tiers des participants (n = 28; 30,4% et n = 18; 30,0% au sein de l'échantillon complet et du sous-groupe avec autopsie, respectivement).

Par ailleurs, une explication en lien avec notre taux élevé de mortalité subite, inattendue et d'origine indéterminée auprès des utilisateurs de clozapine devant être considérée est que l'état des connaissances actuelles ne permet pas d'apprécier convenablement le phénomène, ni de généraliser les facteurs de risque pouvant y être associés auprès de populations différentes et spécifiques. En ce sens, une étude a rapporté une incidence de la mort subite, inattendue et d'origine indéterminée de 11,8% auprès de la population schizophrène, mais celle-ci incluait la population gériatrique et elle se limitait à des décès survenus en milieu hospitalier. De plus, elle ne comportait que 51 autopsies (209). Une autre étude a rapporté un taux de mort subite, inattendue et d'origine indéterminée de 52,0%. Cependant, cette étude impliquait le recrutement d'un échantillon ne se limitant pas à la population atteinte de schizophrénie, elle se restreignait à celle hospitalisée au sein d'une unité psychiatrique au moment de la survenue du décès et elle incluait la population gériatrique. Aussi, elle ne comportait que 18 autopsies (176). Finalement, une étude australienne a rapporté un taux de mort subite, inattendue et d'origine indéterminée de 11% auprès de la population schizophrène et celle-ci comportait 72 autopsies. Toutefois, cette étude a considéré l'exposition aux antipsychotiques sans s'intéresser spécifiquement à la clozapine (178). Néanmoins, il est intéressant de noter que les auteurs de cette dernière étude ont soulevé la possibilité que l'incidence significative de la mort subite, inattendue et d'origine indéterminée pouvait suggérer une cause particulière, et restant à définir, auprès d'un sous-groupe de la population atteinte de schizophrénie. Dans ce contexte,

et considérant que nos résultats démontrent que la majorité des participants sont décédés d'une mort attribuable à une cause naturelle, mais d'origine indéterminée, et ce, en dépit de la complétion d'une autopsie, des analyses statistiques supplémentaires ont été réalisées afin d'évaluer si certaines variables pouvaient être associées au phénomène.

5.3. VARIABLES ASSOCIÉES À LA MORTALITÉ SUBITE, INATTENDUE ET D'ORIGINE INDÉTERMINÉE AUPRÈS DES UTILISATEURS DE CLOZAPINE

Il convient de rappeler que pour procéder à l'évaluation de l'association entre certaines variables et la mortalité subite, inattendue et d'origine indéterminée auprès des utilisateurs de clozapine, deux groupes ont été définis. Le premier groupe est constitué de l'ensemble des utilisateurs pour lesquels l'autopsie a établi que la mort ne pouvait être attribuable à aucune cause identifiable. Le deuxième groupe, étant le groupe comparatif, est composé par l'ensemble des utilisateurs pour lesquels la mort était attribuable exclusivement à une cause naturelle, mais pour laquelle une origine pouvait être identifiée par le coroner, le corps médical ou le pathologiste. Ainsi, les décès attribuables à une cause accidentelle étaient exclus.

Les variables retenues afin d'évaluer si elles étaient associées, ou non, à la mort subite, inattendue et d'origine indéterminée auprès des utilisateurs de clozapine étaient des variables ayant été associées à la mortalité subite et inattendue dans la littérature médicale auprès de la population générale et de celles pour lesquelles un taux de mortalité subite et inattendue plus élevé est rapporté, à savoir celles atteintes de schizophrénie et d'épilepsie.

De toutes ces variables, trois ont été associées de façon statistiquement significative à la mort subite, inattendue et d'origine indéterminée auprès des utilisateurs de clozapine. À cet égard, le diagnostic principal de schizophrénie (valeur-p = 0,022), la plage horaire de nuit de la survenue du décès (valeur-p = 0,020) et la fréquence moindre d'une dyslipidémie (valeur-p = 0,003) sont

observés davantage chez les utilisateurs dont la mort est attribuable à une cause naturelle, mais d'origine indéterminée. Également, sans atteindre le seuil de la significativité statistique, des variables démontraient une tendance en ce sens. L'exposition aux agents antiépileptiques (valeur-p = 0,104), le nombre total d'agents psychotropes prescrits (valeur-p = 0,155) et le nombre total de médicaments prescrits (valeur-p = 0,088) se révélaient plus fréquents, ou élevés, auprès des utilisateurs décédés d'une cause naturelle, mais d'origine déterminée. Quoique ces résultats ne s'avèrent pas statistiquement significatifs, ils doivent être considérés à la lumière d'une potentielle erreur statistique de type II. Un échantillon plus grand aurait pu bonifier notre puissance statistique et ainsi adresser possiblement cet enjeu. Finalement, la présence d'une canicule dans les 48 heures précédant le décès n'a été relevée qu'auprès d'utilisateurs décédés d'une cause naturelle, mais d'origine indéterminée. En ces circonstances, cette variable s'approchait aussi du seuil de la significativité statistique (valeur-p = 0,089).

5.3.1. DIAGNOSTIC PRINCIPAL DE SCHIZOPHRÉNIE

Le diagnostic principal de schizophrénie est associé à la mort subite, inattendue et d'origine indéterminée. Ce diagnostic psychiatrique principal est relevé auprès de 89,2% (n = 33; 89,2%) de ces utilisateurs comparativement à 65,4% (n = 17; 65,4%) des utilisateurs composant le groupe contrôle (valeur-p de 0,022). Le diagnostic de schizophrénie a déjà été associé à la MSC, majorant son risque de trois à quatre fois (173-175). Toutefois, la littérature médicale établissant ce facteur de risque ne fait habituellement pas la distinction entre la MSC et la mort subite, inattendue et d'origine indéterminée. Donc, il est possible que cette littérature rapporte en réalité une association entre la schizophrénie et l'un ou l'autre de ces phénomènes, ou les deux, en raison d'enjeux nosologiques ou méthodologiques. Bien qu'aucune étude, à notre connaissance, ne se soit intéressée spécifiquement à la mortalité subite, inattendue et d'origine indéterminée auprès des utilisateurs de clozapine, nous considérons que cette association n'avait pas encore été démontrée, mais qu'elle s'avère cohérente avec la littérature médicale portant sur l'association entre la MSC et la population atteinte de schizophrénie.

5.3.2. MCAS, COMPLICATIONS MÉTABOLIQUES ET DYSLIPIDÉMIE

La littérature médicale rapporte que la majorité de la mortalité subite et inattendue au sein de la population générale est associée à la MCAS (151). Plus de la moitié de ces décès, survenant dans la communauté ou en milieu hospitalier, implique des changements histologiques à l'autopsie témoignant d'une MCAS et d'un IDM (151, 239). Nos résultats démontrent que la MCAS n'est pas associée à la mortalité subite, inattendue et d'origine indéterminée auprès des utilisateurs de clozapine (valeur-p = 0,287). À cet effet, une étude a rapporté que la MCAS était associée à cette mortalité auprès de la population schizophrène, mais celle-ci comportait 6 autopsies, desquelles 3 démontraient une MCAS (209). En ce sens, nous ne croyons pas que cette littérature est suffisante pour invalider nos résultats en dépit de notre puissance statistique.

Le diagnostic de dyslipidémie a été relevé auprès de 20,0% (n = 8; 20,0%) des utilisateurs pour lesquels la mortalité était subite, inattendue et d'origine indéterminée comparativement à 55,6% (n = 15; 55,6%) des utilisateurs composant le groupe contrôle (valeur-p de 0,003). Une étude s'étant intéressée à la mortalité subite et inattendue auprès de la population psychiatrique survenant en milieu hospitalier a rapporté un taux de DLPD plus élevé que le nôtre, soit de 36,5%. Or, si cette étude associait la DLPD de façon statistiquement significative à la mortalité subite et inattendue, elle n'y associait pas le DM. Qui plus est, les résultats de cette étude provenaient d'analyses réalisées en considérant l'ensemble des participants pour lesquels la mortalité subite, inattendue et d'origine indéterminée était supposée, indépendamment de la complétion d'une autopsie. D'ailleurs, cette étude ne comportait que 18 autopsies (176). Ainsi, nous croyons que les résultats de cette dernière étude doivent être appréciés selon ses limites méthodologiques et sa puissance statistique, et ne permettent pas sa généralisation. Finalement, cette même étude porte sur la population psychiatrique hospitalisée lors de la survenue du décès. La perturbation du profil lipidique a été corrélée à la sévérité de la

psychopathologie, notamment en schizophrénie (240). L'hospitalisation laissant supposer une rechute et une recrudescence active de la psychopathologie, la différence entre notre résultat et celui de cette étude pourrait également s'expliquer de cette façon.

Nous sommes d'avis que notre puissance statistique aurait gagné à être bonifiée, bien que notre étude comporte un nombre d'autopsies plus grand que celui des rares études s'étant intéressées à la mortalité subite et inattendue auprès de la population psychiatrique, entre autres atteinte de schizophrénie. Toutefois, nous sommes conscients que notre puissance statistique pourrait certainement aussi expliquer notre résultat en regard de la dyslipidémie, celui-ci pouvant être possiblement attribuable à une erreur statistique de type I. Il en va de même quant à nos résultats relativement à la MCAS discutés précédemment, devant être appréciés en fonction de cette puissance statistique.

Toutefois, une ultime interprétation concernant ces derniers résultats est que les facteurs de risque associés à la MSC, notamment les facteurs de risque vasculaire et les complications métaboliques, ne sont pas associés à la mortalité subite, inattendue et d'origine indéterminée, à tout le moins auprès d'un certain sous-groupe. À cet effet, certains auteurs ont déjà soulevé que l'incidence significative de la mortalité subite, inattendue et d'origine indéterminée auprès de la population schizophrène pouvait suggérer une cause particulière et spécifique à un sous-groupe de cette population (178). Cette hypothèse mérite d'être explorée, entre autres en appréciant la dernière variable ayant été associée à la mortalité subite, inattendue et d'origine indéterminée auprès des utilisateurs de clozapine : la plage horaire de l'heure de la survenue du décès.

5.3.3. CIRCONSTANCES DU DÉCÈS : PLAGE HORAIRE DE L'HEURE DE LA SURVENUE DU DÉCÈS ET CANICULE ANTE MORTEM

5.3.3.1. CIRCONSTANCES DU DÉCÈS : PLAGE HORAIRE DE L'HEURE DE LA SURVENUE DU DÉCÈS

Nos résultats étayent une association statistiquement significative entre la mort subite, inattendue et d'origine indéterminée, et la plage horaire de la survenue du décès (valeur-p = 0,020). Aussi, ces résultats démontrent que la plupart des décès attribuables à la mort subite, inattendue et d'origine indéterminée surviennent la nuit (n = 23; 53,5%) comparativement au groupe contrôle (n = 9; 31,0%).

La survenue nocturne, ou durant le sommeil, n'est pas un facteur de risque associé à la mortalité auprès de la population schizophrène, sauf possiblement en cas de syndrome d'apnées-hypopnées du sommeil (SAHS) (241). En dépit d'une littérature médicale limitée portant sur le SAHS auprès de la population atteinte de schizophrénie, sa prévalence se situerait entre 1,6 et 52% (242). Nos résultats démontrent une prévalence de cette condition inférieure à 10% (n = 7; 7,0%; n = 5; 7,5% au sein de l'échantillon complet et du sous-groupe avec autopsie, respectivement). Ainsi, un possible phénomène de sous-diagnostic du SAHS auprès de notre échantillon doit être considéré. Autrement, à notre connaissance, la survenue nocturne, ou durant le sommeil, n'est pas un facteur de risque associé à la mortalité subite et inattendue, notamment cardiaque, chez la population générale. Toutefois, la littérature médicale documente solidement ce facteur de risque dans le cadre du *sudden unexpected death in epilepsy* (SUDEP) (231, 243-246).

5.3.3.1.1. SUDDEN UNEXPECTED DEATH IN EPILEPSY

La population atteinte d'épilepsie présente un risque plus élevé de mortalité subite et inattendue. Cette condition est associée à un risque de plus de 20 fois celui de la population

générale (247, 248). À partir de cette population, le phénomène porte l'appellation *sudden unexpected death in epilepsy* (SUDEP). Le SUDEP se définit par la mort soudaine et inattendue, devant témoin ou non, d'un individu atteint d'épilepsie et dont la cause ne peut être identifiée, notamment lors des investigations post-mortem. Donc, le SUDEP nécessite l'exclusion d'une causalité en lien avec un traumatisme, un *status epilepticus* ou une noyade (249, 250).

Le SUDEP représente 5 à 30% de la mortalité chez la population épileptique et jusqu'à plus de 50% de celle-ci si cette condition est considérée réfractaire (248). Elle est à l'origine de l'essentiel de la mortalité prématurée chez ceux en étant atteints (251, 252). Outre le contrôle optimal de l'épilepsie, la littérature médicale ne démontre pas actuellement qu'une intervention permet de réduire le risque du SUDEP (243, 253-255).

La pathogenèse du SUDEP est inconnue, mais elle est probablement multifactorielle et complexe (247). Elle impliquerait différents processus, dont une dysfonction cardiaque, une dépression du système respiratoire, une altération de la régulation du système d'éveil du tronc cérébral ou une perturbation de la neuromodulation et des neurotransmetteurs impliqués dans le système nerveux autonome (243, 244, 247, 253).

Le facteur de risque le plus associé au SUDEP est la fréquence des convulsions, en particulier si celles-ci sont de nature tonico-clonique généralisée (243-245, 247, 249, 251, 254, 255). Cependant, d'autres facteurs de risque sont associés au SUDEP, notamment la nature sévère, résistante et chronique de l'épilepsie, l'absence d'un traitement antiépileptique optimal malgré une symptomatologie résiduelle et la polypharmacie (243, 245, 247, 255). Aussi, les hommes et les individus âgés entre 20 et 45 ans seraient davantage à risque du SUDEP (244, 245, 255). De plus, des facteurs de risque dits électro-cliniques sont décrits comme la position couchée, des anomalies de la conduction cardiaque et l'altération de la variabilité de la fréquence cardiaque (247, 248). Finalement, le SUDEP est particulièrement associé au sommeil (231, 243-246). En

effet, jusqu'à 69,3% des individus décédés en de telles circonstances meurent la nuit durant leur sommeil et sont retrouvés dans leur lit, ou tout près de celui-ci (231, 246).

5.3.3.1.2. PLAGES HORAIRE DE L'HEURE DE LA SURVENUE DU DÉCÈS ET SUDEP

À la lumière de ce qu'impliquent la phénoménologie, les particularités et les facteurs de risque du SUDEP, certains postulats peuvent être proposés relativement à l'association entre la mortalité subite, inattendue et d'origine indéterminée auprès des utilisateurs de clozapine et la plage horaire de la survenue du décès.

L'un de ces postulats concerne les convulsions associées, ou non, à la clozapine. Des antécédents de convulsions associées, ou non, à la clozapine n'ont été relevés qu'auprès de 3,0% de l'échantillon ($n = 3$; 3,0% et $n = 2$; 3,0% au sein de l'échantillon complet et du sous-groupe avec autopsie, respectivement). Toutefois, la clozapine occasionne fréquemment des convulsions, son incidence pouvant atteindre 6% (87, 97). Celles de nature tonico-clonique sont les plus couramment associées à son utilisation (98). Bien que plusieurs hypothèses puissent être posées pour expliquer la différence entre ces incidences, l'une de celles-ci est le sous-diagnostic de cette condition, notamment lorsque les convulsions s'avèrent nocturnes. D'ailleurs, l'historique de convulsions nocturnes majore jusqu'à 6 fois le risque du SUDEP (231, 244). Également, sans atteindre le seuil de la significativité statistique, l'association entre la mort subite, inattendue et d'origine indéterminée auprès des utilisateurs de clozapine et l'exposition aux agents antiépileptiques démontre une tendance en ce sens (valeur- $p = 0,104$). Or, en cas d'épilepsie réfractaire, l'ajout d'un antiépileptique plutôt que d'un placebo réduirait de plus de 7 fois l'incidence du SUDEP (252).

Un autre postulat proposé est que le phénomène de la mortalité subite, inattendue et d'origine indéterminée auprès de la population schizophrène soit attribuable à une cause particulière et

spécifique à un sous-groupe de celle-ci, à l'instar du SUDEP et certains parallèles avec cette entité peuvent être proposés. D'abord, le SUDEP est associé à l'épilepsie, puis à certains facteurs de risque, entre autres la nature sévère, résistante et chronique de cette condition, l'absence d'un traitement antiépileptique optimal malgré une symptomatologie résiduelle et la polypharmacie (243, 245, 247, 255). Or, nos résultats démontrent que la mortalité subite, inattendue et d'origine indéterminée auprès des utilisateurs de clozapine est associée de façon statistiquement significative au diagnostic principal de schizophrénie (valeur-p de 0,022). Aussi, l'indication principale de la clozapine est la SRT et sa définition implique une psychopathologie chronique, sévère et résistante (78, 220). La majorité de l'échantillon est exposée à la polypharmacie des antipsychotiques (n = 59; 59,0% et n = 38; 56,7% au sein de l'échantillon complet et du sous-groupe avec autopsie, respectivement), laissant supposer la prévalence élevée d'une sémiologie psychotique résiduelle. En outre, sans atteindre le seuil de la significativité statistique, nos analyses indiquent une tendance en ce sens relativement à l'association entre la mort subite, inattendue et d'origine indéterminée auprès des utilisateurs de clozapine et le nombre total d'agents psychotropes prescrits (valeur-p = 0,155), de même que le nombre total de médicaments prescrits (valeur-p = 0,088). Finalement, ces suppositions pourraient ne pas être en contradiction avec des hypothèses génétiques et neuroanatomiques en lien avec la mortalité subite et inattendue, communes à la schizophrénie et à l'épilepsie, ayant été avancées dans la littérature médicale par le passé. En effet, des gènes associés à la mortalité subite, inattendue et d'origine indéterminée auraient été identifiés et ils seraient contributoires et communs à la schizophrénie et à l'épilepsie, selon une étude (185). De plus, des anomalies thalamiques structurelles et fonctionnelles s'apparentant à celles associées au SUDEP ont été rapportées antérieurement auprès de la population schizophrène (256).

5.3.3.2. CIRCONSTANCES DU DÉCÈS : CANICULE ANTE MORTEM

Le coup de chaleur est une urgence médicale et son diagnostic est posé en présence d'une hyperthermie, variant entre 40°C et 47°C, et d'un dysfonctionnement du système nerveux central (257). En Amérique du Nord, son incidence en milieu urbain, et en cas de canicule, est

d'environ 0,03%. Toutefois, certaines populations y sont plus vulnérables, notamment celle atteinte de schizophrénie (257, 258). Cette susceptibilité accrue pourrait s'expliquer par une perturbation de la thermorégulation et de la tolérance à la chaleur inhérente à la schizophrénie, mais également par l'exposition aux antipsychotiques, qui interfèrent avec l'homéostasie des mécanismes centraux et périphériques de la thermorégulation (258-260). Les antipsychotiques de première génération ont été associés au coup de chaleur, mais la littérature est moins abondante à cet effet relativement aux antipsychotiques de deuxième génération, dont la clozapine (259-262). Nos résultats démontrent que la présence d'une canicule dans les 48 heures précédant le décès tend vers la significativité statistique (valeur- $p = 0,089$), celle-ci étant remarquée exclusivement auprès des utilisateurs décédés d'une mort naturelle, mais d'origine indéterminée. Cette observation pourrait laisser supposer que la présence d'une canicule dans les 48 heures précédant le décès est potentiellement associée à la mortalité subite, inattendue et d'origine indéterminée chez les utilisateurs de clozapine. Cependant, il est également envisageable que cette observation s'explique, à tout le moins en partie, par une mortalité attribuable au coup de chaleur, mais n'ayant pu être diagnostiqué parce que les marqueurs morphologiques et histologiques de cette condition n'auraient pas été mis en évidence par le pathologiste, ou lui auraient échappé, lors de la réalisation de l'autopsie. En effet, le coup de chaleur est associé à certaines trouvailles pathologiques, étant habituellement présentes et relevées à l'autopsie, comme des pétéchies hémorragiques au niveau cérébral, rénal et gastro-intestinal, une dégénérescence des neurones du système nerveux central, une effusion péricardique et une augmentation du volume rénal (263). Par ailleurs, l'interprétation de cette dernière association doit se faire à la lumière d'un bémol statistique, car la présence d'une canicule dans les 48 heures précédant le décès n'a pas été relevée chez aucun des utilisateurs décédés d'une cause naturelle, mais d'origine déterminée.

5.4. AVENUES FUTURES POTENTIELLES

À notre connaissance, notre étude est la première à s'intéresser à la mortalité précoce auprès des utilisateurs de clozapine. Cette dernière démontre que la mortalité précoce auprès de ces

utilisateurs est majoritairement attribuable à la mortalité subite, inattendue et d'origine indéterminée, étant confirmée par l'autopsie.

Au-delà de la réplication de ces résultats inédits, il serait évidemment souhaitable qu'une étude comparable à la nôtre au niveau méthodologique puisse impliquer le recrutement d'un plus grand échantillon. En effet, une majoration de la puissance statistique pourrait permettre d'atteindre le seuil de la significativité statistique des résultats en lien avec des variables telles que l'exposition aux agents antiépileptiques, le nombre total d'agents psychotropes et de médicaments prescrits, ainsi que relativement à la présence d'une canicule dans les 48 heures précédant le décès.

Qui plus est, il serait fort intéressant de pouvoir comparer nos résultats à ceux d'un autre groupe contrôle. Celui-ci pourrait être caractérisé par l'appartenance à une population spécifique en regard de la MSC, comme la population atteinte d'épilepsie, ou à une population psychiatrique porteuse d'un diagnostic autre que la schizophrénie, notamment le trouble bipolaire de type 1. Également, la perspective d'un groupe contrôle se définissant par l'exposition spécifique à un autre antipsychotique que la clozapine, dont l'olanzapine par exemple, ou à la polypharmacie des antipsychotiques serait assurément pertinente. Finalement, il serait d'un intérêt certain que de pouvoir comparer nos résultats à ceux d'un groupe contrôle où la caractérisation découlerait de l'exposition, ou non, aux agents antiépileptiques.

5.5. FORCES

Ce projet portant sur la mortalité précoce auprès des utilisateurs de clozapine implique plusieurs forces qui méritent d'être soulignées. L'une de celles-ci est certainement la validité externe, c'est-à-dire la généralisation potentielle des résultats obtenus auprès d'une population

allant au-delà de l'échantillon recruté (264). La qualité de cette validité externe s'explique par plusieurs particularités méthodologiques du projet.

- **La population à l'étude, les critères d'inclusion et d'exclusion** : Les critères d'inclusion et d'exclusion ont été définis afin de pouvoir cibler et explorer spécifiquement le phénomène de la mortalité précoce auprès des utilisateurs de clozapine. Pour ce faire, l'échantillon recruté l'a été avec le souci qu'il soit représentatif de la population à l'étude. Notre échantillon est différent de l'essentiel de ceux retenus au sein de la littérature médicale portant sur le sujet, où ces derniers se limitent usuellement à la clientèle des premiers épisodes psychotiques, implique la population gériatrique, ou encore comporte l'exclusion des participants ayant des comorbidités physiques ou psychiatriques significatives, entre autres relativement à l'usage de substances. Qui plus est, nos critères d'inclusion réfèrent à l'utilisation de la clozapine seulement, et ce, contrairement aux études qui s'intéressent au sujet, le faisant alors généralement ou exclusivement par un processus de sous-analyses.
- **Le recrutement de l'échantillon** : Les participants ont été recrutés indépendamment de leur aptitude à consentir à la participation au projet en raison de la législation encadrant un tel processus. Or, plusieurs études excluent les participants considérés inaptes pour ce faire. Également, la juridiction quant à l'indication d'un signalement et d'une investigation d'un décès par le coroner présage qu'une proportion importante des décès prématurés chez les utilisateurs de clozapine a été identifiée et recrutée.
- **Les variables à l'étude** : Notre étude apprécie plusieurs variables plutôt que de les considérer à titre de critères d'inclusion ou d'exclusion. En ce sens, la considération de la localisation du décès est certainement à souligner, car, à notre connaissance, il s'agit de la première étude où le recrutement de l'échantillon ne se restreint pas à des participants pour lesquels le décès survient en milieu hospitalier. Également, le diagnostic psychiatrique principal ne s'est pas limité à celui de la schizophrénie ou de la schizophrénie résistante, et, dans la mesure où ces données étaient disponibles, tous les facteurs de risque cruciaux associés à la mortalité précoce ont été considérés.

L'exposition à la clozapine a été appréciée en fonction de la durée d'exposition et de sa posologie, et la polypharmacie des antipsychotiques a été considérée. Finalement, la littérature médicale portant sur la mortalité précoce auprès de la population psychiatrique, notamment schizophrène, comporte rarement des investigations post-mortem ne permettant pas la distinction entre la MSC et la mort subite d'origine indéterminée. Néanmoins, la majorité des participants de notre étude ont été autopsiés, offrant donc la possibilité d'une interprétation plus juste des résultats.

5.6. LIMITES

Notre projet comporte des limites devant être mentionnées, certaines ayant déjà été toutefois discutées précédemment.

- **Le recrutement de l'échantillon :** Le processus d'identification des participants par le Bureau du coroner nécessitait une analyse toxicologique post-mortem positive pour la clozapine. Donc, les utilisateurs de clozapine pour lesquels cette analyse n'a pas été réalisée n'ont pas été identifiés par cette instance et n'ont pas été recrutés. Également, même si des participants ont été recrutés par un processus d'identification par le service des archives du CIUSSS de l'Est-de-l'Île-de-Montréal et de l'IPPM, la majorité des participants l'ont été par le processus impliquant le Bureau du coroner. Ainsi, la généralisation des résultats peut être contrainte à une possible surreprésentation d'une certaine population au sein de l'échantillon. De plus, nos résultats peuvent ne pas être généralisables auprès de la population des premiers épisodes psychotiques et gériatrique, de même qu'auprès de celle résidant à l'extérieur du Québec.
- **La taille de l'échantillon :** Il aurait été souhaitable que la taille de l'échantillon soit plus grande afin de permettre une meilleure puissance statistique. Néanmoins, la taille de notre échantillon est comparable à celle des rares études portant sur le sujet et, à notre connaissance, notre projet comporte le plus grand nombre de participants pour lesquels

une investigation post-mortem a été réalisée. En outre, notre étude est la première s'intéressant spécifiquement à la mortalité précoce auprès des utilisateurs de clozapine.

- **Le devis de recherche et les analyses statistiques :** Le devis de type non expérimental, rétrospectif et descriptif par séries de cas implique des limites, mais, considérant l'état des connaissances en lien avec la mortalité précoce auprès des utilisateurs de clozapine au moment de l'élaboration du projet, celui-ci et la nature des analyses statistiques retenues s'imposaient d'abord. Une étude comparant notre échantillon avec un échantillon composé d'une population atteinte de schizophrénie qui, au moment du décès, était exposée à d'autres antipsychotiques que la clozapine pourrait permettre de clarifier certaines hypothèses avancées dans le cadre de ce mémoire, entre autres en lien avec la mortalité subite auprès des utilisateurs de clozapine.
- **Les variables à l'étude :** Malgré les efforts pour adresser l'enjeu des données manquantes, plusieurs données n'ont pu être retracées ou s'avéraient inexistantes. Ainsi, celles-ci n'ont pu être colligées et considérées dans les analyses statistiques. Finalement, en dépit des mesures prises afin de limiter les facteurs confondants, certains n'ont pu être exclus, notamment celui relativement au niveau d'observance à la clozapine.

6. CONCLUSION

La mortalité précoce chez la population atteinte de TMSP, notamment de schizophrénie, est solidement documentée dans la littérature médicale. Plusieurs hypothèses ont été postulées afin d'expliquer celle-ci, dont l'exposition aux antipsychotiques. Toutefois, cette littérature se concentre essentiellement sur l'exploration de l'association entre la mortalité précoce et les antipsychotiques, dont la clozapine, selon des perspectives comparatives limitant l'appréciation de l'ampleur de celle-ci. Qui plus est, elle se révèle famélique relativement à la mortalité subite, inattendue et d'origine indéterminée chez la population schizophrène alors qu'il est clairement démontré que ce phénomène est particulièrement prévalent auprès de celle-ci. À notre connaissance, aucune étude ne s'était intéressée avant la nôtre à la mortalité précoce auprès des utilisateurs de clozapine, notamment aux causes ou aux facteurs spécifiques de celle-ci, entre autres à la mort subite, inattendue et d'origine indéterminée.

Notre étude démontre que la mortalité précoce auprès des utilisateurs de clozapine est majoritairement attribuable à la mortalité subite, inattendue et d'origine indéterminée, étant confirmée par une autopsie. De plus, lorsque l'origine du décès peut être déterminée, elle s'avère d'abord de nature pulmonaire, principalement en lien avec la pneumonie. De tels résultats n'avaient jamais été rapportés dans la littérature médicale auparavant, ce qui peut s'expliquer par le sujet de notre projet, ses particularités méthodologiques, dont l'exclusion de la population gériatrique afin de bien caractériser le phénomène de mortalité précoce, et la considération des investigations post-mortem, essentiellement l'autopsie. Également, notre étude a permis d'associer certaines variables à la mortalité subite, inattendue et d'origine indéterminée auprès des utilisateurs de clozapine. Le diagnostic principal de schizophrénie, la fréquence moindre d'une dyslipidémie et la plage horaire de nuit de la survenue du décès ont démontré une association statistiquement significative. Finalement, devant la prépondérance de la survenue nocturne de la mortalité subite, inattendue et d'origine indéterminée auprès des utilisateurs de clozapine, certaines hypothèses ont été avancées, dont une association possible

avec un phénomène de convulsions nocturnes, et des parallèles avec le SUDEP ont été proposés.

Les implications espérées de ce mémoire sont d'abord l'appréciation juste de l'ampleur inquiétante de la mortalité subite, inattendue et d'origine indéterminée auprès des utilisateurs de clozapine, particulièrement au sein de la population atteinte de schizophrénie. Dans le futur, il est souhaité que des études accorderont l'importance nécessaire à ce phénomène, en ayant recours à une méthodologie permettant la généralisation de leurs résultats, et qu'elles permettront de confirmer, et préciser avec une plus grande puissance statistique, ceux démontrés dans le cadre de notre projet. Également, de telles études permettraient de réitérer l'importance capitale d'une vigilance accrue concernant certaines conditions médicales, notamment de nature pulmonaire, auprès des utilisateurs de clozapine. Finalement, ces dernières pourraient explorer à savoir si une sémiologie convulsive nocturne et l'exposition aux agents antiépileptiques offrent des prémisses quant à l'élaboration d'interventions adressant la mortalité subite, inattendue et d'origine indéterminée auprès de cette population.

7. RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Goldman HH, Gattozzi AA, Taube CA. Defining and counting the chronically mentally ill. *Hosp Community Psychiatry*. 1981;32(1):21-7.
2. Bachrach LL. Defining chronic mental illness: a concept paper. *Hosp Community Psychiatry*. 1988;39(4):383-8.
3. De Benedictis L, Dumais A, Lesage AD, Dubreucq JL. Maladie psychiatrique sévère et persistante. Dans: Lalonde P, Pinard GF, rédacteurs. *Psychiatrie clinique, Approche bio-psycho-sociale*. 4^e éd. Montréal (CA): Chenelière Éducation; 2016. p. 1020-1032.
4. Arsenault-Lapierre G, Kim C, Turecki G. Psychiatric diagnoses in 3275 suicides: a meta-analysis. *BMC Psychiatry*. 2004;4:37.
5. Pulay AJ, Dawson DA, Hasin DS, Goldstein RB, Ruan WJ, Pickering RP, et al. Violent behavior and DSM-IV psychiatric disorders: results from the national epidemiologic survey on alcohol and related conditions. *J Clin Psychiatry*. 2008;69(1):12-22.
6. Kelly DL, McMahon RP, Liu F, Love RC, Wehring HJ, Shim JC, et al. Cardiovascular disease mortality in patients with chronic schizophrenia treated with clozapine: a retrospective cohort study. *J Clin Psychiatry*. 2010;71(3):304-11.
7. Laursen TM, Munk-Olsen T, Vestergaard M. Life expectancy and cardiovascular mortality in persons with schizophrenia. *Curr Opin Psychiatry*. 2012;25(2):83-8.
8. Laursen TM, Nordentoft M, Mortensen PB. Excess early mortality in schizophrenia. *Annu Rev Clin Psychol*. 2014;10:425-48.
9. Saha S, Chant D, McGrath J. A systematic review of mortality in schizophrenia: is the differential mortality gap worsening over time? *Arch Gen Psychiatry*. 2007;64(10):1123-31.
10. Oakley P, Kisely S, Baxter A, Harris M, Desoe J, Dziouba A, et al. Increased mortality among people with schizophrenia and other non-affective psychotic disorders in the community: A systematic review and meta-analysis. *J Psychiatr Res*. 2018;102:245-53.

11. Brown S. Excess mortality of schizophrenia. A meta-analysis. *Br J Psychiatry*. 1997;171:502-8.
12. Piotrowski P, Gondek TM, Krolicka-Deregowska A, Misiak B, Adamowski T, Kiejna A. Causes of mortality in schizophrenia: An updated review of European studies. *Psychiatr Danub*. 2017;29(2):108-20.
13. Brown S, Kim M, Mitchell C, Inskip H. Twenty-five year mortality of a community cohort with schizophrenia. *Br J Psychiatry*. 2010;196(2):116-21.
14. Olfson M, Gerhard T, Huang C, Crystal S, Stroup TS. Premature Mortality Among Adults With Schizophrenia in the United States. *JAMA Psychiatry*. 2015;72(12):1172-81.
15. Tanskanen A, Tiihonen J, Taipale H. Mortality in schizophrenia: 30-year nationwide follow-up study. *Acta Psychiatr Scand*. 2018;138(6):492-9.
16. Crump C, Winkleby MA, Sundquist K, Sundquist J. Comorbidities and mortality in persons with schizophrenia: a Swedish national cohort study. *Am J Psychiatry*. 2013;170(3):324-33.
17. Castagnini A, Foldager L, Bertelsen A. Excess mortality of acute and transient psychotic disorders: comparison with bipolar affective disorder and schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand*. 2013;128(5):370-5.
18. Brown S, Mitchell C. Predictors of death from natural causes in schizophrenia: 10-year follow-up of a community cohort. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*. 2012;47(6):843-7.
19. Nielsen RE, Uggerby AS, Jensen SO, McGrath JJ. Increasing mortality gap for patients diagnosed with schizophrenia over the last three decades--a Danish nationwide study from 1980 to 2010. *Schizophr Res*. 2013;146(1-3):22-7.
20. Laursen TM, Munk-Olsen T, Gasse C. Chronic somatic comorbidity and excess mortality due to natural causes in persons with schizophrenia or bipolar affective disorder. *PLoS One*. 2011;6(9):e24597.

21. Brink M, Green A, Bojesen AB, Lamberti JS, Conwell Y, Andersen K. Excess medical comorbidity and mortality across the lifespan in schizophrenia.: A nationwide Danish register study. *Schizophr Res.* 2019;206:347-54.
22. Walker ER, McGee RE, Druss BG. Mortality in mental disorders and global disease burden implications: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Psychiatry.* 2015;72(4):334-41.
23. Laursen TM. Causes of premature mortality in schizophrenia: a review of literature published in 2018. *Curr Opin Psychiatry.* 2019.
24. De Hert M, Detraux J, Vancampfort D. The intriguing relationship between coronary heart disease and mental disorders. *Dialogues Clin Neurosci.* 2018;20(1):31-40.
25. Suvisaari J, Partti K, Perala J, Viertio S, Saarni SE, Lonnqvist J, et al. Mortality and its determinants in people with psychotic disorder. *Psychosom Med.* 2013;75(1):60-7.
26. Keinanen J, Mantere O, Markkula N, Partti K, Perala J, Saarni SI, et al. Mortality in people with psychotic disorders in Finland: A population-based 13-year follow-up study. *Schizophr Res.* 2018;192:113-8.
27. Dickerson F, Origoni A, Schroeder J, Adamos M, Katsafanas E, Khushalani S, et al. Natural cause mortality in persons with serious mental illness. *Acta Psychiatr Scand.* 2018;137(5):371-9.
28. Cather C, Pachas GN, Cieslak KM, Evins AE. Achieving Smoking Cessation in Individuals with Schizophrenia: Special Considerations. *CNS Drugs.* 2017;31(6):471-81.
29. Kritharides L, Chow V, Lambert TJ. Cardiovascular disease in patients with schizophrenia. *Med J Aust.* 2017;206(2):91-5.
30. Heiberg IH, Jacobsen BK, Nesvag R, Bramness JG, Reichborn-Kjennerud T, Naess O, et al. Total and cause-specific standardized mortality ratios in patients with schizophrenia and/or substance use disorder. *PLoS One.* 2018;13(8):e0202028.

31. Hunt GE, Large MM, Cleary M, Lai HMX, Saunders JB. Prevalence of comorbid substance use in schizophrenia spectrum disorders in community and clinical settings, 1990-2017: Systematic review and meta-analysis. *Drug Alcohol Depend.* 2018;191:234-58.
32. McCreadie RG, Scottish Schizophrenia Lifestyle G. Diet, smoking and cardiovascular risk in people with schizophrenia: descriptive study. *Br J Psychiatry.* 2003;183:534-9.
33. Daumit GL, Goldberg RW, Anthony C, Dickerson F, Brown CH, Kreyenbuhl J, et al. Physical activity patterns in adults with severe mental illness. *J Nerv Ment Dis.* 2005;193(10):641-6.
34. Vancampfort D, Rosenbaum S, Probst M, Soundy A, Mitchell AJ, De Hert M, et al. Promotion of cardiorespiratory fitness in schizophrenia: a clinical overview and meta-analysis. *Acta Psychiatr Scand.* 2015;132(2):131-43.
35. Annamalai A, Kosir U, Tek C. Prevalence of obesity and diabetes in patients with schizophrenia. *World J Diabetes.* 2017;8(8):390-6.
36. Vancampfort D, Wampers M, Mitchell AJ, Correll CU, De Herdt A, Probst M, et al. A meta-analysis of cardio-metabolic abnormalities in drug naive, first-episode and multi-episode patients with schizophrenia versus general population controls. *World Psychiatry.* 2013;12(3):240-50.
37. Penninx B, Lange SMM. Metabolic syndrome in psychiatric patients: overview, mechanisms, and implications. *Dialogues Clin Neurosci.* 2018;20(1):63-73.
38. Pringsheim T, Kelly M, Urness D, Teehan M, Ismail Z, Gardner D. Physical Health and Drug Safety in Individuals with Schizophrenia. *Can J Psychiatry.* 2017;62(9):673-83.
39. Vancampfort D, Correll CU, Galling B, Probst M, De Hert M, Ward PB, et al. Diabetes mellitus in people with schizophrenia, bipolar disorder and major depressive disorder: a systematic review and large scale meta-analysis. *World Psychiatry.* 2016;15(2):166-74.
40. Hackinger S, Prins B, Mamakou V, Zengini E, Marouli E, Brcic L, et al. Evidence for genetic contribution to the increased risk of type 2 diabetes in schizophrenia. *Transl Psychiatry.* 2018;8(1):252.

41. McEvoy JP, Meyer JM, Goff DC, Nasrallah HA, Davis SM, Sullivan L, et al. Prevalence of the metabolic syndrome in patients with schizophrenia: baseline results from the Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness (CATIE) schizophrenia trial and comparison with national estimates from NHANES III. *Schizophr Res.* 2005;80(1):19-32.
42. Goff DC, Sullivan LM, McEvoy JP, Meyer JM, Nasrallah HA, Daumit GL, et al. A comparison of ten-year cardiac risk estimates in schizophrenia patients from the CATIE study and matched controls. *Schizophr Res.* 2005;80(1):45-53.
43. Mottillo S, Filion KB, Genest J, Joseph L, Pilote L, Poirier P, et al. The metabolic syndrome and cardiovascular risk a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol.* 2010;56(14):1113-32.
44. M DEH, Correll CU, Bobes J, Cetkovich-Bakmas M, Cohen D, Asai I, et al. Physical illness in patients with severe mental disorders. I. Prevalence, impact of medications and disparities in health care. *World Psychiatry.* 2011;10(1):52-77.
45. Briskman I, Bar G, Boaz M, Shargorodsky M. Impact of co-morbid mental illness on the diagnosis and management of patients hospitalized for medical conditions in a general hospital. *Int J Psychiatry Med.* 2012;43(4):339-48.
46. Correll CU, Solmi M, Veronese N, Bortolato B, Rosson S, Santonastaso P, et al. Prevalence, incidence and mortality from cardiovascular disease in patients with pooled and specific severe mental illness: a large-scale meta-analysis of 3,211,768 patients and 113,383,368 controls. *World Psychiatry.* 2017;16(2):163-80.
47. Gallego JA, Bonetti J, Zhang J, Kane JM, Correll CU. Prevalence and correlates of antipsychotic polypharmacy: a systematic review and meta-regression of global and regional trends from the 1970s to 2009. *Schizophr Res.* 2012;138(1):18-28.
48. Ronaldson KJ. Cardiovascular Disease in Clozapine-Treated Patients: Evidence, Mechanisms and Management. *CNS Drugs.* 2017;31(9):777-95.

49. Laursen TM, Munk-Olsen T, Agerbo E, Gasse C, Mortensen PB. Somatic hospital contacts, invasive cardiac procedures, and mortality from heart disease in patients with severe mental disorder. *Arch Gen Psychiatry*. 2009;66(7):713-20.
50. Katzman MA, Bleau P, Blier P, Chokka P, Kjernisted K, Van Ameringen M, et al. Canadian clinical practice guidelines for the management of anxiety, posttraumatic stress and obsessive-compulsive disorders. *BMC Psychiatry*. 2014;14 Suppl 1:S1.
51. Yatham LN, Kennedy SH, Parikh SV, Schaffer A, Bond DJ, Frey BN, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) 2018 guidelines for the management of patients with bipolar disorder. *Bipolar Disord*. 2018;20(2):97-170.
52. Remington G, Addington D, Honer W, Ismail Z, Raedler T, Teehan M. Guidelines for the Pharmacotherapy of Schizophrenia in Adults. *Can J Psychiatry*. 2017;62(9):604-16.
53. Kennedy SH, Lam RW, McIntyre RS, Tourjman SV, Bhat V, Blier P, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) 2016 Clinical Guidelines for the Management of Adults with Major Depressive Disorder: Section 3. Pharmacological Treatments. *Can J Psychiatry*. 2016;61(9):540-60.
54. Rojo LE, Gaspar PA, Silva H, Risco L, Arena P, Cubillos-Robles K, et al. Metabolic syndrome and obesity among users of second generation antipsychotics: A global challenge for modern psychopharmacology. *Pharmacol Res*. 2015;101:74-85.
55. Correll CU, Gallego JA. Antipsychotic polypharmacy: a comprehensive evaluation of relevant correlates of a long-standing clinical practice. *Psychiatr Clin North Am*. 2012;35(3):661-81.
56. Correll CU, Joffe BI, Rosen LM, Sullivan TB, Joffe RT. Cardiovascular and cerebrovascular risk factors and events associated with second-generation antipsychotic compared to antidepressant use in a non-elderly adult sample: results from a claims-based inception cohort study. *World Psychiatry*. 2015;14(1):56-63.

57. Stroup TS, Gray N. Management of common adverse effects of antipsychotic medications. *World Psychiatry*. 2018;17(3):341-56.
58. Torniainen M, Mittendorfer-Rutz E, Tanskanen A, Bjorkenstam C, Suvisaari J, Alexanderson K, et al. Antipsychotic treatment and mortality in schizophrenia. *Schizophr Bull*. 2015;41(3):656-63.
59. Weinmann S, Read J, Aderhold V. Influence of antipsychotics on mortality in schizophrenia: systematic review. *Schizophr Res*. 2009;113(1):1-11.
60. Cullen BA, McGinty EE, Zhang Y, Dosreis SC, Steinwachs DM, Guallar E, et al. Guideline-concordant antipsychotic use and mortality in schizophrenia. *Schizophr Bull*. 2013;39(5):1159-68.
61. Kishi T, Matsunaga S, Iwata N. Mortality Risk Associated With Long-acting Injectable Antipsychotics: A Systematic Review and Meta-analyses of Randomized Controlled Trials. *Schizophr Bull*. 2016;42(6):1438-45.
62. Khan A, Faucett J, Morrison S, Brown WA. Comparative mortality risk in adult patients with schizophrenia, depression, bipolar disorder, anxiety disorders, and attention-deficit/hyperactivity disorder participating in psychopharmacology clinical trials. *JAMA Psychiatry*. 2013;70(10):1091-9.
63. Yang C, Hao Z, Tian J, Zhang W, Li W, Zhang LL, et al. Does antipsychotic drug use increase the risk of long term mortality? A systematic review and meta-analysis of observational studies. *Oncotarget*. 2018;9(19):15101-10.
64. Tiihonen J, Lonnqvist J, Wahlbeck K, Klaukka T, Niskanen L, Tanskanen A, et al. 11-year follow-up of mortality in patients with schizophrenia: a population-based cohort study (FIN11 study). *Lancet*. 2009;374(9690):620-7.
65. Schneider-Thoma J, Efthimiou O, Huhn M, Krause M, Reichelt L, Roder H, et al. Second-generation antipsychotic drugs and short-term mortality: a systematic review and meta-analysis of placebo-controlled randomised controlled trials. *Lancet Psychiatry*. 2018;5(8):653-63.

66. Tiihonen J, Mittendorfer-Rutz E, Torniainen M, Alexanderson K, Tanskanen A. Mortality and Cumulative Exposure to Antipsychotics, Antidepressants, and Benzodiazepines in Patients With Schizophrenia: An Observational Follow-Up Study. *Am J Psychiatry*. 2016;173(6):600-6.
67. Vermeulen J, van Rooijen G, Doedens P, Numminen E, van Tricht M, de Haan L. Antipsychotic medication and long-term mortality risk in patients with schizophrenia; a systematic review and meta-analysis. *Psychol Med*. 2017;47(13):2217-28.
68. Chen Y, Yang X, Qin X, Yang Q, Fan H, Li J, et al. Antipsychotics and risk of natural death in patients with schizophrenia. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2019;15:1863-71.
69. Galling B, Roldan A, Rietschel L, Hagi K, Walyzada F, Zheng W, et al. Safety and tolerability of antipsychotic co-treatment in patients with schizophrenia: results from a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Expert Opin Drug Saf*. 2016;15(5):591-612.
70. Waddington JL, Youssef HA, Kinsella A. Mortality in schizophrenia. Antipsychotic polypharmacy and absence of adjunctive anticholinergics over the course of a 10-year prospective study. *Br J Psychiatry*. 1998;173:325-9.
71. Lochmann van Bennekom MW, Gijsman HJ, Zitman FG. Antipsychotic polypharmacy in psychotic disorders: a critical review of neurobiology, efficacy, tolerability and cost effectiveness. *J Psychopharmacol*. 2013;27(4):327-36.
72. Kadra G, Stewart R, Shetty H, MacCabe JH, Chang CK, Taylor D, et al. Long-term antipsychotic polypharmacy prescribing in secondary mental health care and the risk of mortality. *Acta Psychiatr Scand*. 2018;138(2):123-32.
73. Tiihonen J, Suokas JT, Suvisaari JM, Haukka J, Korhonen P. Polypharmacy with antipsychotics, antidepressants, or benzodiazepines and mortality in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*. 2012;69(5):476-83.
74. Baandrup L, Gasse C, Jensen VD, Glenthøj BY, Nordentoft M, Lublin H, et al. Antipsychotic polypharmacy and risk of death from natural causes in patients with

schizophrenia: a population-based nested case-control study. *J Clin Psychiatry*. 2010;71(2):103-8.

75. Siskind D, McCartney L, Goldschlager R, Kisely S. Clozapine v. first- and second-generation antipsychotics in treatment-refractory schizophrenia: systematic review and meta-analysis. *Br J Psychiatry*. 2016;209(5):385-92.

76. Haddad PM, Correll CU. The acute efficacy of antipsychotics in schizophrenia: a review of recent meta-analyses. *Ther Adv Psychopharmacol*. 2018;8(11):303-18.

77. Stroup TS, Gerhard T, Crystal S, Huang C, Olfson M. Comparative Effectiveness of Clozapine and Standard Antipsychotic Treatment in Adults With Schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 2016;173(2):166-73.

78. Remington G, Lee J, Agid O, Takeuchi H, Foussias G, Hahn M, et al. Clozapine's critical role in treatment resistant schizophrenia: ensuring both safety and use. *Expert Opin Drug Saf*. 2016;15(9):1193-203.

79. Meltzer HY, Alphs L, Green AI, Altamura AC, Anand R, Bertoldi A, et al. Clozapine treatment for suicidality in schizophrenia: International Suicide Prevention Trial (InterSePT). *Arch Gen Psychiatry*. 2003;60(1):82-91.

80. Ciapparelli A, Dell'Osso L, Bandettini di Poggio A, Carmassi C, Cecconi D, Fenzi M, et al. Clozapine in treatment-resistant patients with schizophrenia, schizoaffective disorder, or psychotic bipolar disorder: a naturalistic 48-month follow-up study. *J Clin Psychiatry*. 2003;64(4):451-8.

81. Divac N, Stojanovic R, Savic Vujovic K, Medic B, Damjanovic A, Prostran M. The Efficacy and Safety of Antipsychotic Medications in the Treatment of Psychosis in Patients with Parkinson's Disease. *Behav Neurol*. 2016;2016:4938154.

82. Hazari N, Kate N, Grover S. Clozapine and tardive movement disorders: a review. *Asian J Psychiatr*. 2013;6(6):439-51.

83. Patchan K, Vyas G, Hackman AL, Mackowick M, Richardson CM, Love RC, et al. Clozapine in Reducing Aggression and Violence in Forensic Populations. *Psychiatr Q*. 2018;89(1):157-68.
84. Citrome L, Volavka J. The psychopharmacology of violence: making sensible decisions. *CNS Spectr*. 2014;19(5):411-8.
85. Beri A, Boydell J. Clozapine in borderline personality disorder: a review of the evidence. *Ann Clin Psychiatry*. 2014;26(2):139-44.
86. Solmi M, Murru A, Pacchiarotti I, Undurraga J, Veronese N, Fornaro M, et al. Safety, tolerability, and risks associated with first- and second-generation antipsychotics: a state-of-the-art clinical review. *Ther Clin Risk Manag*. 2017;13:757-77.
87. De Berardis D, Rapini G, Olivieri L, Di Nicola D, Tomasetti C, Valchera A, et al. Safety of antipsychotics for the treatment of schizophrenia: a focus on the adverse effects of clozapine. *Ther Adv Drug Saf*. 2018;9(5):237-56.
88. De Fazio P, Gaetano R, Caroleo M, Cerminara G, Maida F, Bruno A, et al. Rare and very rare adverse effects of clozapine. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2015;11:1995-2003.
89. Hirsch L, Yang J, Bresee L, Jette N, Patten S, Pringsheim T. Second-Generation Antipsychotics and Metabolic Side Effects: A Systematic Review of Population-Based Studies. *Drug Saf*. 2017;40(9):771-81.
90. Hagg S, Jonsson AK, Spigset O. Risk of venous thromboembolism due to antipsychotic drug therapy. *Expert Opin Drug Saf*. 2009;8(5):537-47.
91. West S, Rowbotham D, Xiong G, Kenedi C. Clozapine induced gastrointestinal hypomotility: A potentially life threatening adverse event. A review of the literature. *Gen Hosp Psychiatry*. 2017;46:32-7.
92. Williams AM, Park SH. Seizure associated with clozapine: incidence, etiology, and management. *CNS Drugs*. 2015;29(2):101-11.

93. Cohen D, Bogers JP, van Dijk D, Bakker B, Schulte PF. Beyond white blood cell monitoring: screening in the initial phase of clozapine therapy. *J Clin Psychiatry*. 2012;73(10):1307-12.
94. Nooijen PM, Carvalho F, Flanagan RJ. Haematological toxicity of clozapine and some other drugs used in psychiatry. *Hum Psychopharmacol*. 2011;26(2):112-9.
95. Santé Canada [En ligne]. Ottawa (CA): Résumé de l'examen de l'innocuité - Clozapine - Évaluation de l'efficacité de la surveillance d'un faible taux de globules blancs; 2018. [modifié le 26 juil 2018; cité le 7 août 2019]. Disponible: <https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/examens-innocuite/clozapine-globules-blancs.html>
96. Kumlien E, Lundberg PO. Seizure risk associated with neuroactive drugs: data from the WHO adverse drug reactions database. *Seizure*. 2010;19(2):69-73.
97. Wu CS, Wang SC, Yeh IJ, Liu SK. Comparative risk of seizure with use of first- and second-generation antipsychotics in patients with schizophrenia and mood disorders. *J Clin Psychiatry*. 2016;77(5):e573-9.
98. Wong J, Delva N. Clozapine-induced seizures: recognition and treatment. *Can J Psychiatry*. 2007;52(7):457-63.
99. Dumortier G, Mahe V, Pons D, Zerrouk A, Januel D, Degrasat K. Clonic seizure associated with high clozapine plasma level. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2001;13(2):302-3.
100. Wang Y, He R, Zhang H. Case report on clozapine-associated neuroleptic malignant syndrome. *Shanghai Arch Psychiatry*. 2012;24(2):116-7.
101. Takeuchi H, Suzuki T, Remington G, Uchida H. Antipsychotic Polypharmacy and Corrected QT Interval: A Systematic Review. *Can J Psychiatry*. 2015;60(5):215-22.
102. Rostagno C, Domenichetti S, Pastorelli F, Gensini GF. Usefulness of NT-pro-BNP and echocardiography in the diagnosis of subclinical clozapine-related cardiotoxicity. *J Clin Psychopharmacol*. 2011;31(6):712-6.

103. Smulyan H. QT interval: Bazett's Correction corrected. *J Electrocardiol.* 2018;51(6):1009-10.
104. Grande I, Pons A, Baeza I, Torras A, Bernardo M. QTc prolongation: is clozapine safe? Study of 82 cases before and after clozapine treatment. *Hum Psychopharmacol.* 2011;26(6):397-403.
105. Warner B, Hoffmann P. Investigation of the potential of clozapine to cause torsade de pointes. *Adverse Drug React Toxicol Rev.* 2002;21(4):189-203.
106. Curto M, Girardi N, Lionetto L, Ciavarella GM, Ferracuti S, Baldessarini RJ. Systematic Review of Clozapine Cardiotoxicity. *Curr Psychiatry Rep.* 2016;18(7):68.
107. Haas SJ, Hill R, Krum H, Liew D, Tonkin A, Demos L, et al. Clozapine-associated myocarditis: a review of 116 cases of suspected myocarditis associated with the use of clozapine in Australia during 1993-2003. *Drug Saf.* 2007;30(1):47-57.
108. Alawami M, Wasywich C, Cicovic A, Kenedi C. A systematic review of clozapine induced cardiomyopathy. *Int J Cardiol.* 2014;176(2):315-20.
109. Umbricht DS, Pollack S, Kane JM. Clozapine and weight gain. *J Clin Psychiatry.* 1994;55 Suppl B:157-60.
110. Whitney Z, Procyshyn RM, Fredrikson DH, Barr AM. Treatment of clozapine-associated weight gain: a systematic review. *Eur J Clin Pharmacol.* 2015;71(4):389-401.
111. Nucifora FC, Jr., Woznica E, Lee BJ, Cascella N, Sawa A. Treatment resistant schizophrenia: Clinical, biological, and therapeutic perspectives. *Neurobiol Dis.* 2018.
112. Henderson DC, Nguyen DD, Copeland PM, Hayden DL, Borba CP, Louie PM, et al. Clozapine, diabetes mellitus, hyperlipidemia, and cardiovascular risks and mortality: results of a 10-year naturalistic study. *J Clin Psychiatry.* 2005;66(9):1116-21.
113. Nihalani ND, Tu X, Lamberti JS, Olson D, Olivares T, Costea GO, et al. Diabetic ketoacidosis among patients receiving clozapine: a case series and review of socio-demographic risk factors. *Ann Clin Psychiatry.* 2007;19(2):105-12.

114. Gurrera RJ, Parlee AC, Perry NL. Aspiration Pneumonia: An Underappreciated Risk of Clozapine Treatment. *J Clin Psychopharmacol*. 2016;36(2):174-6.
115. Hung GC, Liu HC, Yang SY, Pan CH, Liao YT, Chen CC, et al. Antipsychotic reexposure and recurrent pneumonia in schizophrenia: a nested case-control study. *J Clin Psychiatry*. 2016;77(1):60-6.
116. Stoecker ZR, George WT, O'Brien JB, Jancik J, Colon E, Rasimas JJ. Clozapine usage increases the incidence of pneumonia compared with risperidone and the general population: a retrospective comparison of clozapine, risperidone, and the general population in a single hospital over 25 months. *Int Clin Psychopharmacol*. 2017;32(3):155-60.
117. Ponsford M, Castle D, Tahir T, Robinson R, Wade W, Steven R, et al. Clozapine is associated with secondary antibody deficiency. *Br J Psychiatry*. 2018:1-7.
118. Hung YP, Wang CS, Yen CN, Chang HC, Chen PS, Lee IH, et al. Role of cytokine changes in clozapine-induced fever: A cohort prospective study. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2017;71(6):395-402.
119. Klemettila JP, Kampman O, Seppala N, Viikki M, Hamalainen M, Moilanen E, et al. Cytokine and adipokine alterations in patients with schizophrenia treated with clozapine. *Psychiatry Res*. 2014;218(3):277-83.
120. Paciullo CA. Evaluating the association between clozapine and venous thromboembolism. *Am J Health Syst Pharm*. 2008;65(19):1825-9.
121. Shulman M, Jennifer Njoku I, Manu P. Thrombotic complications of treatment with antipsychotic drugs. *Minerva Med*. 2013;104(2):175-84.
122. Hayes G, Gibler B. Clozapine-induced constipation. *Am J Psychiatry*. 1995;152(2):298.
123. Nielsen J, Meyer JM. Risk factors for ileus in patients with schizophrenia. *Schizophr Bull*. 2012;38(3):592-8.

124. Baptista T. A fatal case of ischemic colitis during clozapine administration. *Braz J Psychiatry*. 2014;36(4):358.
125. De Hert M, Hudyana H, Dockx L, Bernagie C, Sweers K, Tack J, et al. Second-generation antipsychotics and constipation: a review of the literature. *Eur Psychiatry*. 2011;26(1):34-44.
126. Flanagan RJ, Ball RY. Gastrointestinal hypomotility: an under-recognised life-threatening adverse effect of clozapine. *Forensic Sci Int*. 2011;206(1-3):e31-6.
127. Palmer SE, McLean RM, Ellis PM, Harrison-Woolrych M. Life-threatening clozapine-induced gastrointestinal hypomotility: an analysis of 102 cases. *J Clin Psychiatry*. 2008;69(5):759-68.
128. Wu MK, Chung W, Wu CK, Tseng PT. The severe complication of Stevens-Johnson syndrome induced by long-term clozapine treatment in a male schizophrenia patient: a case report. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2015;11:1039-41.
129. Kasckow J, Felmet K, Zisook S. Managing suicide risk in patients with schizophrenia. *CNS Drugs*. 2011;25(2):129-43.
130. Munro J, O'Sullivan D, Andrews C, Arana A, Mortimer A, Kerwin R. Active monitoring of 12,760 clozapine recipients in the UK and Ireland. Beyond pharmacovigilance. *Br J Psychiatry*. 1999;175:576-80.
131. Hennen J, Baldessarini RJ. Suicidal risk during treatment with clozapine: a meta-analysis. *Schizophr Res*. 2005;73(2-3):139-45.
132. Meltzer HY. Suicide in schizophrenia: risk factors and clozapine treatment. *J Clin Psychiatry*. 1998;59 Suppl 3:15-20.
133. Meltzer HY, Okayli G. Reduction of suicidality during clozapine treatment of neuroleptic-resistant schizophrenia: impact on risk-benefit assessment. *Am J Psychiatry*. 1995;152(2):183-90.

134. Ringback Weitoft G, Berglund M, Lindstrom EA, Nilsson M, Salmi P, Rosen M. Mortality, attempted suicide, re-hospitalisation and prescription refill for clozapine and other antipsychotics in Sweden-a register-based study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2014;23(3):290-8.
135. Kiviniemi M, Suvisaari J, Koivumaa-Honkanen H, Hakkinen U, Isohanni M, Hakko H. Antipsychotics and mortality in first-onset schizophrenia: prospective Finnish register study with 5-year follow-up. *Schizophr Res.* 2013;150(1):274-80.
136. Meltzer HY. Clozapine: balancing safety with superior antipsychotic efficacy. *Clin Schizophr Relat Psychoses.* 2012;6(3):134-44.
137. Reid WH, Mason M, Hogan T. Suicide prevention effects associated with clozapine therapy in schizophrenia and schizoaffective disorder. *Psychiatr Serv.* 1998;49(8):1029-33.
138. Walker AM, Lanza LL, Arellano F, Rothman KJ. Mortality in current and former users of clozapine. *Epidemiology.* 1997;8(6):671-7.
139. Krivoy A, Malka L, Fischel T, Weizman A, Valevski A. Predictors of clozapine discontinuation in patients with schizophrenia. *Int Clin Psychopharmacol.* 2011;26(6):311-5.
140. Wimberley T, MacCabe JH, Laursen TM, Sorensen HJ, Astrup A, Horsdal HT, et al. Mortality and Self-Harm in Association With Clozapine in Treatment-Resistant Schizophrenia. *Am J Psychiatry.* 2017;174(10):990-8.
141. Cho J, Hayes RD, Jewell A, Kadra G, Shetty H, MacCabe JH, et al. Clozapine and all-cause mortality in treatment-resistant schizophrenia: a historical cohort study. *Acta Psychiatr Scand.* 2019;139(3):237-47.
142. Kerwin RW, Bolonna AA. Is clozapine antisuicidal? *Expert Rev Neurother.* 2004;4(2):187-90.
143. Hayes RD, Downs J, Chang CK, Jackson RG, Shetty H, Broadbent M, et al. The effect of clozapine on premature mortality: an assessment of clinical monitoring and other potential confounders. *Schizophr Bull.* 2015;41(3):644-55.

144. Vermeulen JM, van Rooijen G, van de Kerkhof MPJ, Sutherland AL, Correll CU, de Haan L. Clozapine and Long-Term Mortality Risk in Patients With Schizophrenia: A Systematic Review and Meta-analysis of Studies Lasting 1.1-12.5 Years. *Schizophr Bull.* 2019;45(2):315-29.
145. Hartling L, Abou-Setta AM, Dursun S, Mousavi SS, Pasichnyk D, Newton AS. Antipsychotics in adults with schizophrenia: comparative effectiveness of first-generation versus second-generation medications: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2012;157(7):498-511.
146. Kane JM. Clozapine Reduces All-Cause Mortality. *Am J Psychiatry.* 2017;174(10):920-1.
147. Mustafa FA, Burke JG, Abukmeil SS, Scanlon JJ, Cox M. "Schizophrenia past clozapine": reasons for clozapine discontinuation, mortality, and alternative antipsychotic prescribing. *Pharmacopsychiatry.* 2015;48(1):11-4.
148. Davis MC, Fuller MA, Strauss ME, Konicki PE, Jaskiw GE. Discontinuation of clozapine: a 15-year naturalistic retrospective study of 320 patients. *Acta Psychiatr Scand.* 2014;130(1):30-9.
149. Taylor DM, Douglas-Hall P, Olofinjana B, Whiskey E, Thomas A. Reasons for discontinuing clozapine: matched, case-control comparison with risperidone long-acting injection. *Br J Psychiatry.* 2009;194(2):165-7.
150. Atkinson JM, Douglas-Hall P, Fischetti C, Sparshatt A, Taylor DM. Outcome following clozapine discontinuation: a retrospective analysis. *J Clin Psychiatry.* 2007;68(7):1027-30.
151. European Heart Rhythm A, Heart Rhythm S, Zipes DP, Camm AJ, Borggrefe M, Buxton AE, et al. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines

for Management of Patients With Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death). *J Am Coll Cardiol*. 2006;48(5):e247-346.

152. Myerburg RJ, Castellanos A. Cardiac arrest and sudden cardiac death. In: Braunwald E, editor. *Heart Disease : A Textbook of Cardiovascular Medicine*. 5 ed. Philadelphia: WB Saunders; 1997. p. 742-79.

153. Zheng ZJ, Croft JB, Giles WH, Mensah GA. Sudden cardiac death in the United States, 1989 to 1998. *Circulation*. 2001;104(18):2158-63.

154. Siscovick DS. Challenges in cardiac arrest research: data collection to assess outcomes. *Ann Emerg Med*. 1993;22(1):92-8.

155. Estes NA, 3rd. Predicting and preventing sudden cardiac death. *Circulation*. 2011;124(5):651-6.

156. Berry JD, Dyer A, Cai X, Garside DB, Ning H, Thomas A, et al. Lifetime risks of cardiovascular disease. *N Engl J Med*. 2012;366(4):321-9.

157. Tunstall-Pedoe H, Kuulasmaa K, Mahonen M, Tolonen H, Ruokokoski E, Amouyel P. Contribution of trends in survival and coronary-event rates to changes in coronary heart disease mortality: 10-year results from 37 WHO MONICA project populations. Monitoring trends and determinants in cardiovascular disease. *Lancet*. 1999;353(9164):1547-57.

158. Fischbach P. The role of illicit drug use in sudden death in the young. *Cardiol Young*. 2017;27(S1):S75-S9.

159. Kubota Y, Evenson KR, Maclehose RF, Roetker NS, Joshi CE, Folsom AR. Physical Activity and Lifetime Risk of Cardiovascular Disease and Cancer. *Med Sci Sports Exerc*. 2017;49(8):1599-605.

160. Paffenbarger RS, Jr., Hyde RT, Wing AL, Lee IM, Jung DL, Kampert JB. The association of changes in physical-activity level and other lifestyle characteristics with mortality among men. *N Engl J Med*. 1993;328(8):538-45.

161. Gerstein HC, Pais P, Pogue J, Yusuf S. Relationship of glucose and insulin levels to the risk of myocardial infarction: a case-control study. *J Am Coll Cardiol*. 1999;33(3):612-9.
162. Sara JD, Eleid MF, Gulati R, Holmes DR, Jr. Sudden cardiac death from the perspective of coronary artery disease. *Mayo Clin Proc*. 2014;89(12):1685-98.
163. Zaman S, Kovoov P. Sudden cardiac death early after myocardial infarction: pathogenesis, risk stratification, and primary prevention. *Circulation*. 2014;129(23):2426-35.
164. Del Rosario ME, Weachter R, Flaker GC. Drug-induced QT prolongation and sudden death. *Mo Med*. 2010;107(1):53-8.
165. Yap YG, Camm AJ. Drug induced QT prolongation and torsades de pointes. *Heart*. 2003;89(11):1363-72.
166. van Noord C, Eijgelsheim M, Stricker BH. Drug- and non-drug-associated QT interval prolongation. *Br J Clin Pharmacol*. 2010;70(1):16-23.
167. Curtis LH, Ostbye T, Sendersky V, Hutchison S, Allen LaPointe NM, Al-Khatib SM, et al. Prescription of QT-prolonging drugs in a cohort of about 5 million outpatients. *Am J Med*. 2003;114(2):135-41.
168. Aune D, Sen A, o'Hartaigh B, Janszky I, Romundstad PR, Tonstad S, et al. Resting heart rate and the risk of cardiovascular disease, total cancer, and all-cause mortality - A systematic review and dose-response meta-analysis of prospective studies. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2017;27(6):504-17.
169. Algra A, Tijssen JG, Roelandt JR, Pool J, Lubsen J. Heart rate variability from 24-hour electrocardiography and the 2-year risk for sudden death. *Circulation*. 1993;88(1):180-5.
170. Wannamethee G, Shaper AG, Macfarlane PW, Walker M. Risk factors for sudden cardiac death in middle-aged British men. *Circulation*. 1995;91(6):1749-56.

171. Shaper AG, Wannamethee G, Macfarlane PW, Walker M. Heart rate, ischaemic heart disease, and sudden cardiac death in middle-aged British men. *Br Heart J*. 1993;70(1):49-55.
172. Adabag AS, Grandits GA, Prineas RJ, Crow RS, Bloomfield HE, Neaton JD, et al. Relation of heart rate parameters during exercise test to sudden death and all-cause mortality in asymptomatic men. *Am J Cardiol*. 2008;101(10):1437-43.
173. Hou PY, Hung GC, Jhong JR, Tsai SY, Chen CC, Kuo CJ. Risk factors for sudden cardiac death among patients with schizophrenia. *Schizophr Res*. 2015;168(1-2):395-401.
174. Ruschena D, Mullen PE, Burgess P, Cordner SM, Barry-Walsh J, Drummer OH, et al. Sudden death in psychiatric patients. *Br J Psychiatry*. 1998;172:331-6.
175. Risgaard B, Waagstein K, Winkel BG, Jabbari R, Lynge TH, Glinge C, et al. Sudden cardiac death in young adults with previous hospital-based psychiatric inpatient and outpatient treatment: a nationwide cohort study from Denmark. *J Clin Psychiatry*. 2015;76(9):e1122-9.
176. Manu P, Kane JM, Correll CU. Sudden deaths in psychiatric patients. *J Clin Psychiatry*. 2011;72(7):936-41.
177. Li KJ, Greenstein AP, Delisi LE. Sudden death in schizophrenia. *Curr Opin Psychiatry*. 2018;31(3):169-75.
178. Sweeting J, Duflou J, Semsarian C. Postmortem analysis of cardiovascular deaths in schizophrenia: a 10-year review. *Schizophr Res*. 2013;150(2-3):398-403.
179. Davidson M. Risk of cardiovascular disease and sudden death in schizophrenia. *J Clin Psychiatry*. 2002;63 Suppl 9:5-11.
180. Koponen H, Alaraisanen A, Saari K, Pelkonen O, Huikuri H, Raatikainen MJ, et al. Schizophrenia and sudden cardiac death: a review. *Nord J Psychiatry*. 2008;62(5):342-5.

181. Girardin FR, Gex-Fabry M, Berney P, Shah D, Gaspoz JM, Dayer P. Drug-induced long QT in adult psychiatric inpatients: the 5-year cross-sectional ECG Screening Outcome in Psychiatry study. *Am J Psychiatry*. 2013;170(12):1468-76.
182. Ray WA, Meredith S, Thapa PB, Meador KG, Hall K, Murray KT. Antipsychotics and the risk of sudden cardiac death. *Arch Gen Psychiatry*. 2001;58(12):1161-7.
183. Glassman AH, Bigger JT, Jr. Antipsychotic drugs: prolonged QTc interval, torsade de pointes, and sudden death. *Am J Psychiatry*. 2001;158(11):1774-82.
184. Suvisaari J, Perala J, Saarni SI, Kattainen A, Lonnqvist J, Reunanen A. Coronary heart disease and cardiac conduction abnormalities in persons with psychotic disorders in a general population. *Psychiatry Res*. 2010;175(1-2):126-32.
185. Huertas-Vazquez A, Teodorescu C, Reinier K, Uy-Evanado A, Chugh H, Jerger K, et al. A common missense variant in the neuregulin 1 gene is associated with both schizophrenia and sudden cardiac death. *Heart Rhythm*. 2013;10(7):994-8.
186. Straus SM, Bleumink GS, Dieleman JP, van der Lei J, t Jong GW, Kingma JH, et al. Antipsychotics and the risk of sudden cardiac death. *Arch Intern Med*. 2004;164(12):1293-7.
187. Sicouri S, Antzelevitch C. Mechanisms Underlying the Actions of Antidepressant and Antipsychotic Drugs That Cause Sudden Cardiac Arrest. *Arrhythm Electrophysiol Rev*. 2018;7(3):199-209.
188. Ray WA, Chung CP, Murray KT, Hall K, Stein CM. Atypical antipsychotic drugs and the risk of sudden cardiac death. *N Engl J Med*. 2009;360(3):225-35.
189. Murray-Thomas T, Jones ME, Patel D, Brunner E, Shatapathy CC, Motsko S, et al. Risk of mortality (including sudden cardiac death) and major cardiovascular events in atypical and typical antipsychotic users: a study with the general practice research database. *Cardiovasc Psychiatry Neurol*. 2013;2013:247486.

190. Salvo F, Pariente A, Shakir S, Robinson P, Arnaud M, Thomas S, et al. Sudden cardiac and sudden unexpected death related to antipsychotics: A meta-analysis of observational studies. *Clin Pharmacol Ther.* 2016;99(3):306-14.
191. Leonard CE, Freeman CP, Newcomb CW, Bilker WB, Kimmel SE, Strom BL, et al. Antipsychotics and the Risks of Sudden Cardiac Death and All-Cause Death: Cohort Studies in Medicaid and Dually-Eligible Medicaid-Medicare Beneficiaries of Five States. *J Clin Exp Cardiol.* 2013;Suppl 10(6):1-9.
192. Hennessy S, Bilker WB, Knauss JS, Margolis DJ, Kimmel SE, Reynolds RF, et al. Cardiac arrest and ventricular arrhythmia in patients taking antipsychotic drugs: cohort study using administrative data. *BMJ.* 2002;325(7372):1070.
193. Straus SM, Sturkenboom MC, Bleumink GS, Dieleman JP, van der Lei J, de Graeff PA, et al. Non-cardiac QTc-prolonging drugs and the risk of sudden cardiac death. *Eur Heart J.* 2005;26(19):2007-12.
194. Harrison MO, Krishnan KR. Antipsychotic medications and sudden cardiac death. *Psychopharmacol Bull.* 2002;36(3):91-9.
195. Honkola J, Hookana E, Malinen S, Kaikkonen KS, Junttila MJ, Isohanni M, et al. Psychotropic medications and the risk of sudden cardiac death during an acute coronary event. *Eur Heart J.* 2012;33(6):745-51.
196. Wu CS, Tsai YT, Tsai HJ. Antipsychotic drugs and the risk of ventricular arrhythmia and/or sudden cardiac death: a nation-wide case-crossover study. *J Am Heart Assoc.* 2015;4(2).
197. Fanoe S, Kristensen D, Fink-Jensen A, Jensen HK, Toft E, Nielsen J, et al. Risk of arrhythmia induced by psychotropic medications: a proposal for clinical management. *Eur Heart J.* 2014;35(20):1306-15.
198. Wolbrette DL. Drugs that cause Torsades de pointes and increase the risk of sudden cardiac death. *Curr Cardiol Rep.* 2004;6(5):379-84.

199. Sicouri S, Antzelevitch C. Sudden cardiac death secondary to antidepressant and antipsychotic drugs. *Expert Opin Drug Saf.* 2008;7(2):181-94.
200. Polcwiartek C, Kragholm K, Schjerning O, Graff C, Nielsen J. Cardiovascular safety of antipsychotics: a clinical overview. *Expert Opin Drug Saf.* 2016;15(5):679-88.
201. Khan AA, Ashraf A, Baker D, Al-Omary MS, Savage L, Ekmejian A, et al. Clozapine and incidence of myocarditis and sudden death - Long term Australian experience. *Int J Cardiol.* 2017;238:136-9.
202. Emul M, Kalelioglu T. Etiology of cardiovascular disease in patients with schizophrenia: current perspectives. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2015;11:2493-503.
203. Hamdan L, Bost M, Chazot G, Bui-Xuan B, Vaillant F, Dehina L, et al. Involvement of neuroleptic drugs in selenium deficiency and sudden death of cardiac origin: study and human post-mortem examination. *J Trace Elem Med Biol.* 2012;26(2-3):170-3.
204. Cohen H, Loewenthal U, Matar M, Kotler M. Association of autonomic dysfunction and clozapine. Heart rate variability and risk for sudden death in patients with schizophrenia on long-term psychotropic medication. *Br J Psychiatry.* 2001;179:167-71.
205. Devarajan S, Kutcher SP, Dursun SM. Clozapine and sudden death. *Lancet.* 2000;355(9206):841; author reply 3.
206. Frommeyer G, Eckardt L. Drug-induced proarrhythmia: risk factors and electrophysiological mechanisms. *Nat Rev Cardiol.* 2016;13(1):36-47.
207. Gourraud JB, Barc J, Thollet A, Le Marec H, Probst V. Brugada syndrome: Diagnosis, risk stratification and management. *Arch Cardiovasc Dis.* 2017;110(3):188-95.
208. Basso C, Aguilera B, Banner J, Cohle S, d'Amati G, de Gouveia RH, et al. Guidelines for autopsy investigation of sudden cardiac death: 2017 update from the Association for European Cardiovascular Pathology. *Virchows Arch.* 2017;471(6):691-705.

209. Ifteni P, Correll CU, Burtea V, Kane JM, Manu P. Sudden unexpected death in schizophrenia: autopsy findings in psychiatric inpatients. *Schizophr Res*. 2014;155(1-3):72-6.
210. Chute D, Grove C, Rajasekhara B, Smialek JE. Schizophrenia and sudden death: a medical examiner case study. *Am J Forensic Med Pathol*. 1999;20(2):131-5.
211. Behr ER, Casey A, Sheppard M, Wright M, Bowker TJ, Davies MJ, et al. Sudden arrhythmic death syndrome: a national survey of sudden unexplained cardiac death. *Heart*. 2007;93(5):601-5.
212. Iribarren C, Crow RS, Hannan PJ, Jacobs DR, Jr., Luepker RV. Validation of death certificate diagnosis of out-of-hospital sudden cardiac death. *Am J Cardiol*. 1998;82(1):50-3.
213. Talaslahti T, Alanen HM, Hakko H, Isohanni M, Hakkinen U, Leinonen E. Mortality and causes of death in older patients with schizophrenia. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2012;27(11):1131-7.
214. Gatov E, Rosella L, Chiu M, Kurdyak PA. Trends in standardized mortality among individuals with schizophrenia, 1993-2012: a population-based, repeated cross-sectional study. *CMAJ*. 2017;189(37):E1177-E87.
215. Loi sur la recherche des causes et des circonstances des décès. R.L.R.Q., chapitre R-0.2.
216. Maniecka-Bryla I, Dziankowska-Zaborszczyk E, Bryla M, Drygas W. Determinants of premature mortality in a city population: an eight-year observational study concerning subjects aged 18-64. *Int J Occup Med Environ Health*. 2013;26(5):724-41.
217. Cao B, Bray F, Ilbawi A, Soerjomataram I. Effect on longevity of one-third reduction in premature mortality from non-communicable diseases by 2030: a global analysis of the Sustainable Development Goal health target. *Lancet Glob Health*. 2018;6(12):e1288-e96.
218. Leucht S, Samara M, Heres S, Davis JM. Dose Equivalents for Antipsychotic Drugs: The DDD Method. *Schizophr Bull*. 2016;42 Suppl 1:S90-4.

219. Hjorthoj C, Sturup AE, McGrath JJ, Nordentoft M. Years of potential life lost and life expectancy in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Psychiatry*. 2017;4(4):295-301.
220. Elkis H, Buckley PF. Treatment-Resistant Schizophrenia. *Psychiatr Clin North Am*. 2016;39(2):239-65.
221. Kennedy JL, Altar CA, Taylor DL, Degtiar I, Hornberger JC. The social and economic burden of treatment-resistant schizophrenia: a systematic literature review. *Int Clin Psychopharmacol*. 2014;29(2):63-76.
222. Arranz B, Garriga M, Garcia-Rizo C, San L. Clozapine use in patients with schizophrenia and a comorbid substance use disorder: A systematic review. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2018;28(2):227-42.
223. John AP, Ko EKF, Dominic A. Delayed Initiation of Clozapine Continues to Be a Substantial Clinical Concern. *Can J Psychiatry*. 2018;63(8):526-31.
224. Brunette MF, Drake RE, Xie H, McHugo GJ, Green AI. Clozapine use and relapses of substance use disorder among patients with co-occurring schizophrenia and substance use disorders. *Schizophr Bull*. 2006;32(4):637-43.
225. Blom MT, Cohen D, Seldenrijk A, Penninx BW, Nijpels G, Stehouwer CD, et al. Brugada syndrome ECG is highly prevalent in schizophrenia. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2014;7(3):384-91.
226. Sandoz Canada. Olanzapine. Dans: Monographie de produit. [En ligne]. Boucherville (CA); 2018 [modifié le 16 juil 2018; cité le 7 août 2019]. Disponible: [https://www.sandoz.ca/sites/www.sandoz.ca/files/Sandoz Olanzapine Monographie de produit.pdf](https://www.sandoz.ca/sites/www.sandoz.ca/files/Sandoz_Olanzapine_Monographie_de_produit.pdf)
227. Novartis. Clozaril (clozapine). Dans: Monographie de produit. [En ligne]. Dorval (CA); 2015 [modifié le 26 août 2015; cité le 7 août 2019]. Disponible: https://www.novartis.ca/sites/www.novartis.ca/files/clozaril_scrip_f.pdf

228. Spina E, Avenoso A, Facciola G, Scordo MG, Ancione M, Madia AG, et al. Relationship between plasma concentrations of clozapine and norclozapine and therapeutic response in patients with schizophrenia resistant to conventional neuroleptics. *Psychopharmacology (Berl)*. 2000;148(1):83-9.
229. McCutcheon R, Beck K, Bloomfield MA, Marques TR, Rogdaki M, Howes OD. Treatment resistant or resistant to treatment? Antipsychotic plasma levels in patients with poorly controlled psychotic symptoms. *J Psychopharmacol*. 2015;29(8):892-7.
230. Zheng W, Xiang YT, Yang XH, Xiang YQ, de Leon J. Clozapine Augmentation With Antiepileptic Drugs for Treatment-Resistant Schizophrenia: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Clin Psychiatry*. 2017;78(5):e498-e505.
231. Ali A, Wu S, Issa NP, Rose S, Towle VL, Warnke P, et al. Association of sleep with sudden unexpected death in epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2017;76:1-6.
232. Cassidy RM, Yang F, Kapczinski F, Passos IC. Risk Factors for Suicidality in Patients With Schizophrenia: A Systematic Review, Meta-analysis, and Meta-regression of 96 Studies. *Schizophr Bull*. 2018;44(4):787-97.
233. Kuo CJ, Yang SY, Liao YT, Chen WJ, Lee WC, Shau WY, et al. Second-generation antipsychotic medications and risk of pneumonia in schizophrenia. *Schizophr Bull*. 2013;39(3):648-57.
234. Abdelmawla N, Ahmed MI. Clozapine and risk of pneumonia. *Br J Psychiatry*. 2009;194(5):468-9.
235. Gaziano T, Reddy KS, Paccaud F, Horton S, Chaturvedi V. Cardiovascular Disease. In: nd, Jamison DT, Breman JG, Measham AR, Alleyne G, Claeson M, et al., editors. *Disease Control Priorities in Developing Countries*. Washington (DC)2006.
236. Nemani KL, Greene MC, Ulloa M, Vincenzi B, Copeland PM, Al-Khadari S, et al. Clozapine, Diabetes Mellitus, Cardiovascular Risk and Mortality: Results of a 21-Year Naturalistic Study in Patients with Schizophrenia and Schizoaffective Disorder. *Clin Schizophr Relat Psychoses*.12(4):168-76.

237. Stolz PA, Wehring HJ, Liu F, Love RC, Ellis M, DiPaula BA, et al. Effects of Cigarette Smoking and Clozapine Treatment on 20-Year All-Cause & Cardiovascular Mortality in Schizophrenia. *Psychiatr Q.* 2019;90(2):351-9.
238. Hui TS, Wong A, Wijesinghe R. A review on mortality risks associated with antipsychotic use in behavioral and psychologic symptoms of dementia (BPSD). *Ment Health Clin.* 2016;6(5):215-21.
239. Nichols L, Chew B. Causes of sudden unexpected death of adult hospital patients. *J Hosp Med.* 2012;7(9):706-8.
240. Solberg DK, Bentsen H, Refsum H, Andreassen OA. Association between serum lipids and membrane fatty acids and clinical characteristics in patients with schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand.* 2015;132(4):293-300.
241. Scorza FA, Scorza CA, Cavaleiro EA, Tufik S, Andersen ML. Obstructive sleep apnea: Underestimated risk factor in sudden cardiac death in schizophrenia. *Sleep Sci.* 2016;9(2):57-8.
242. Myles H, Myles N, Antic NA, Adams R, Chandratilleke M, Liu D, et al. Obstructive sleep apnea and schizophrenia: A systematic review to inform clinical practice. *Schizophr Res.* 2016;170(1):222-5.
243. DeGiorgio CM, Curtis A, Hertling D, Moseley BD. Sudden unexpected death in epilepsy: Risk factors, biomarkers, and prevention. *Acta Neurol Scand.* 2019;139(3):220-30.
244. Devinsky O, Hesdorffer DC, Thurman DJ, Lhatoo S, Richerson G. Sudden unexpected death in epilepsy: epidemiology, mechanisms, and prevention. *Lancet Neurol.* 2016;15(10):1075-88.
245. Shorvon S, Tomson T. Sudden unexpected death in epilepsy. *Lancet.* 2011;378(9808):2028-38.
246. Lamberts RJ, Thijs RD, Laffan A, Langan Y, Sander JW. Sudden unexpected death in epilepsy: people with nocturnal seizures may be at highest risk. *Epilepsia.* 2012;53(2):253-7.

247. Coll M, Oliva A, Grassi S, Brugada R, Campuzano O. Update on the Genetic Basis of Sudden Unexpected Death in Epilepsy. *Int J Mol Sci.* 2019;20(8).
248. Ellis SP, Jr., Szabo CA. Sudden Unexpected Death in Epilepsy: Incidence, Risk Factors, and Proposed Mechanisms. *Am J Forensic Med Pathol.* 2018;39(2):98-102.
249. Harden C, Tomson T, Gloss D, Buchhalter J, Cross JH, Donner E, et al. Practice guideline summary: Sudden unexpected death in epilepsy incidence rates and risk factors: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. *Neurology.* 2017;88(17):1674-80.
250. Nashef L, So EL, Ryvlin P, Tomson T. Unifying the definitions of sudden unexpected death in epilepsy. *Epilepsia.* 2012;53(2):227-33.
251. Whitney R, Donner EJ. Risk Factors for Sudden Unexpected Death in Epilepsy (SUDEP) and Their Mitigation. *Curr Treat Options Neurol.* 2019;21(2):7.
252. Ryvlin P, Cucherat M, Rheims S. Risk of sudden unexpected death in epilepsy in patients given adjunctive antiepileptic treatment for refractory seizures: a meta-analysis of placebo-controlled randomised trials. *Lancet Neurol.* 2011;10(11):961-8.
253. Ruthirago D, Julayanont P, Karukote A, Shehabeldin M, Nugent K. Sudden unexpected death in epilepsy: ongoing challenges in finding mechanisms and prevention. *Int J Neurosci.* 2018:1-9.
254. Ryvlin P, Rheims S, Lhatoo SD. Risks and predictive biomarkers of sudden unexpected death in epilepsy patient. *Curr Opin Neurol.* 2019;32(2):205-12.
255. Maguire MJ, Jackson CF, Marson AG, Nolan SJ. Treatments for the prevention of Sudden Unexpected Death in Epilepsy (SUDEP). *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;7:CD011792.
256. Scorza FA, Schmitt A, Cysneiros RM, Arida RM, Cavalleiro EA, Gattaz WF. Thalamic nuclear abnormalities as a contributory factor in sudden cardiac deaths among patients with schizophrenia. *Clinics (Sao Paulo).* 2010;65(5):539-46.

257. Bouchama A, Knochel JP. Heat stroke. *N Engl J Med*. 2002;346(25):1978-88.
258. Hermesh H, Shiloh R, Epstein Y, Manaim H, Weizman A, Munitz H. Heat intolerance in patients with chronic schizophrenia maintained with antipsychotic drugs. *Am J Psychiatry*. 2000;157(8):1327-9.
259. Bark N. Deaths of psychiatric patients during heat waves. *Psychiatr Serv*. 1998;49(8):1088-90.
260. Lee CP, Chen PJ, Chang CM. Heat stroke during treatment with olanzapine, trihexyphenidyl, and trazodone in a patient with schizophrenia. *Acta Neuropsychiatr*. 2015;27(6):380-5.
261. Kerwin RW, Osborne S, Sainz-Fuertes R. Heat stroke in schizophrenia during clozapine treatment: rapid recognition and management. *J Psychopharmacol*. 2004;18(1):121-3.
262. Hoffmann MS, Oliveira LM, Lobato MI, Belmonte-de-Abreu P. Heat stroke during long-term clozapine treatment: should we be concerned about hot weather? *Trends Psychiatry Psychother*. 2016;38(1):56-9.
263. Gomez Ramos MJ, Miguel Gonzalez Valverde F, Sanchez Alvarez C, Ortin Katnich L, Pastor Quirante F. Fatal heat stroke in a schizophrenic patient. *Case Rep Crit Care*. 2012;2012:924328.
264. Simpson A, Beaucage C, Bonnier Viger Y. *Épidémiologie appliquée : Une initiation à la lecture critique en sciences de la santé*. 3^e éd. Montréal (CA): Chenelière Éducation; 2017.